

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi del parere positivo presentati dall'Agenzia europea per i medicinali

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica di Seasonique e denominazioni associate (Vedere Allegato I)

Seasonique è un contraccettivo orale a regime prolungato per 91 giorni, costituito da un'associazione a dose fissa di levonorgestrel 150 µg/etinilestradiolo 30 µg per 84 giorni, seguiti da etinilestradiolo 10 µg compresse rivestite con film per 7 giorni. Il levonorgestrel (LGN) è un progestinico noto per inibire l'ovulazione, mentre l'etinilestradiolo (EE), un estrogeno, a bassa dose assicura il controllo soddisfacente sulla soppressione dei follicoli ovarici e fornisce stabilità all'endometrio, al fine di ridurre al minimo il sanguinamento da rottura. Per via del basso contenuto di estrogeni, il preparato fa parte dei cosiddetti contraccettivi orali combinati (COC) a bassa dose.

Entrambi i principi attivi sono già autorizzati in questa associazione, a questo dosaggio e a un dosaggio inferiore (LGN 100 µg/ EE 20 µg). Seasonique è autorizzato in alcuni paesi al di fuori dell'Unione europea (UE).

La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio decentrata era stata presentata ai sensi dell'articolo 28, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE, in conformità all'articolo 10 *ter* della direttiva 2001/83/CE. L'indicazione proposta per Seasonique era "contraccezione orale".

Durante la procedura decentrata, lo Stato membro obiettante era del parere che l'efficacia contraccettiva di Seasonique non fosse stata sufficientemente dimostrata. Infatti, poiché nello studio cardine PSE-301 il classico metodo di Poisson non era riuscito a raggiungere una precisione adeguata per l'IC al 95% della stima puntuale dell'indice di Pearl (IP) complessivo per Seasonique, nelle donne di età compresa tra 18 e 35 anni (stima puntuale 0,76, IC al 95% di 0,16-2,22), il richiedente ha presentato ulteriori analisi utilizzando un metodo bootstrap per il calcolo dell'IC al 95%. Con questo metodo, scelto post-hoc, una precisione adeguata riguardo ai requisiti per i metodi contraccettivi ormonali di cui al documento del CHMP Guideline on Clinical Investigation of steroid contraceptives in women (Linea guida relativa alle indagini cliniche sui contraccettivi steroidei nelle donne) (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev. 1) sarebbe stata raggiunta (a seconda della specifica simulazione bootstrap) con una stima puntuale di 0,76 e un IC al 95% di (0,0-1,76).

Inoltre, lo Stato membro obiettante ha ritenuto che il pattern di sanguinamento non fosse favorevole e che non si potesse escludere un potenziale impatto sull'adesione al trattamento e sull'efficacia contraccettiva.

La procedura decentrata si è conclusa il giorno 210, con l'accordo della maggior parte degli Stati membri interessati in merito alle conclusioni dello Stato membro di riferimento, eccetto la Germania, che ha sollevato timori per un rischio potenziale grave per la salute pubblica (*Potential Serious Risk to Public Health*, PSRPH). È stata quindi avviata una procedura di deferimento presso il gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano (CMD(h)). Ulteriori analisi comprendenti entrambi i bracci (DP3-84/30 (dose più elevata di EE rispetto a Seasonique negli ultimi 7 giorni del ciclo) e DP3-84/10 (Seasonique)) dello studio cardine PSE-301 e dello studio di supporto PSE-302 non hanno fornito una stima più affidabile dell'efficacia contraccettiva di Seasonique, nonostante l'aumento delle dimensioni del campione, e hanno prodotto un IP più elevato pari a 1,67 (IC al 95% 0,91-2,80). Pertanto, non è stato possibile risolvere il principale timore

sollevato dalla Germania durante il deferimento al CMD(h) e la questione è stata perciò deferita al CHMP.

Valutazione critica

Il programma di sviluppo clinico per Seasonique prevedeva due sperimentazioni cliniche randomizzate di fase III, lo studio cardine PSE-301 e uno studio di supporto, PSE-302, concepito specificamente per valutare i risultati della biopsia endometriale, che sono stati eseguiti negli Stati Uniti.

Efficacia contraccettiva

Nello studio cardine PSE-301, sono state osservate 3 gravidanze per Seasonique in 1 578 cicli di 91 giorni in 621 donne di età compresa tra 18 e 35 anni, producendo un IP complessivo di 0,76 con un IC al 95% di 0,16-2,22, utilizzando il modello di Poisson. Come accennato, durante la procedura decentrata il richiedente ha presentato analisi supplementari con il metodo bootstrap, raggiungendo una precisione adeguata per i metodi contraccettivi, come dimostrato dall'IC al 95%: 0,0-1,76; sono stati tuttavia sollevati timori riguardo alle proprietà di probabilità di copertura di quest'analisi post-hoc. Il CHMP ha richiesto la consulenza del gruppo di lavoro per la biostatistica (BSWP) sulla validità di questo metodo nella fattispecie.

Il CHMP ha appoggiato la posizione del BSWP, che ha ritenuto il metodo bootstrap in linea generale inappropriato per calcolare gli intervalli di confidenza per un IP; soprattutto in questo esempio, in cui esso non era pre-specificato ed è stato impiegato solo dopo l'osservazione di risultati negativi per l'analisi più convenzionale. L'IP calcolato con il metodo di Poisson è stato quindi considerato accettabile, tenendo conto del fatto che il regime prolungato in Seasonique è solo una modifica di lieve entità di un medicinale esistente.

L'associazione ormonale LNG 150 µg/EE 30 µg è infatti approvata come contraccettivo nell'UE da oltre 35 anni e la sua efficacia è ben documentata.

Inoltre, il richiedente ha condotto uno studio di farmacodinamica non comparativo (DR-105-101) durante un ciclo prolungato di 91 giorni (84 giorni di LNG/EE, seguiti da 7 giorni di solo EE). Per l'analisi, questo periodo è stato suddiviso in due periodi di 28 giorni e 35 giorni. L'ovulazione si è verificata in due soggetti (5,71% delle donne) durante il secondo periodo di 28 giorni, una delle quali ha ovulato anche nel terzo periodo, con conseguente tasso di attività ovarica globale di 2,86 (IC al 95%: 0,78-7,22) nell'arco di 91 giorni. L'assenza di un braccio di confronto è stata ritenuta giustificata, dal momento che il meccanismo d'azione di questa associazione ormonale in questa dose è ben noto, che le uniche differenze tra Seasonique e i prodotti in associazione LNG/EE esistenti riguardano rispettivamente la durata del trattamento (rispettivamente 84 giorni vs 21 giorni) e la somministrazione di 10 µg di EE durante gli ultimi 7 giorni del ciclo, al posto di un intervallo libero da ormoni (*Hormone Free Interval*, HFI). Altri diversi studi di farmacodinamica pubblicati dimostrano che il grado di inibizione dell'ovulazione aumenta con un HFI più breve. I livelli di ormone follicolo-stimolante (FSH), ormone luteinizzante (LH), estradiolo e inibina B sono stati soppressi con maggiore efficacia quando la durata dell'HFI era stata ridotta da 7 giorni a 3 o 4 giorni per ogni ciclo di trattamento di 28 giorni (Willis, 2006). Questa soppressione più marcata è stata dimostrata anche con un regime 24/4 di drospirenone 3 mg/EE 2 µg rispetto a un regime 21/7 standard (Klipping, 2008), per il regime orale 24/4 con nomegestrolo acetato/17 β -estradiolo rispetto al regime 21/7 (Christin-Maitre, 2011) e per un regime di 23 giorni di 0,075 mg di gestodene/20 µg di EE rispetto a un regime di 21 giorni (Spona,

1996). In letteratura è stato dimostrato inoltre che l'eliminazione dell'HFI è associata a una migliore inibizione dell'attività ovarica. Uno studio pubblicato con 3 diversi bracci di contraccettivi orali combinati (COC) ha riferito che le donne trattate con un regime continuato di 28 giorni hanno avuto una soppressione follicolare più marcata, rispetto alle donne che ricevevano un'integrazione con 5 giorni di 10 µg di EE o che avevano un'HFI di 7 giorni (Schlaff, 2004). Un altro studio di farmacodinamica pubblicato ha riferito che un regime COC continuo con levonorgestrel/EE e norgestimato/EE produce una soppressione follicolare più efficace rispetto allo stesso regime posologico di COC con un'HFI di 7 giorni al mese (Birtch, 2006). Sulla base dei risultati di questi studi clinici pubblicati, si prevede che Seasonique abbia un maggiore controllo sull'ovulazione, producendo così una più elevata efficacia contraccettiva rispetto ai COC LNG/EE standard per 21/7 giorni; pertanto, uno studio di farmacodinamica comparativo rispetto ai COC LNG/EE standard per 21/7 giorni non è ritenuto obbligatorio.

Inoltre, i COC standard per 21/7 giorni contenenti LGN 150 µg/EE 30 µg sono diffusamente utilizzati e, secondo le rispettive informazioni sul prodotto in alcuni Stati membri, il ciclo può essere prolungato a 2 mesi, senza HFI. Pertanto, non si ritiene che l'assenza di un HFI riduca l'efficacia contraccettiva e il CHMP ha ritenuto che la ben documentata efficacia contraccettiva con l'associazione LGN 150 µg/EE 30 µg per 28 giorni potesse essere estrapolata al regime di Seasonique.

I risultati ottenuti nelle sperimentazioni cliniche condotte con Seasonique sono ulteriormente corroborati dai dati post-immissione in commercio. In base ai dati esterni all'UE, dalla prima autorizzazione nel 2006 fino a dicembre 2013, mentre l'esposizione stimata è 385 901 anni-donna, sono state segnalate solo 10 gravidanze, con un tasso di segnalazione di gravidanza dello 0,0026%.

Inoltre, uno studio retrospettivo di 1 anno, in donne di età compresa tra 15 e 40 anni, ha dimostrato che i tassi di gravidanza segnalati erano inferiori con i contraccettivi orali a regime prolungato (84/7), rispetto ai regimi "standard" (21/7 e 24/4). Questo studio comprendeva 52 664 donne (età media: 27,3 anni) nell'analisi 84/7 vs 21/7 (n=26 332 in entrambi i gruppi) e 50 694 (età media: 27,8 anni) nell'analisi 84/7 vs 24/7 (n=25 347 in entrambi i gruppi). I tassi di gravidanza a un anno erano inferiori, in misura statisticamente significativa, con il regime 84/7 rispetto al regime 21/7 (4,4% vs 7,3%; $p < 0,0001$) e con i regimi 24/4 (4,4% vs 6,9%, $p < 0,0001$). Tassi di gravidanza più elevati in misura statisticamente significativa con i regimi 21/7 e 24/4, rispetto al regime 84/7 ($p < 0,0001$), sono stati osservati anche nelle coorti a 2 e 3 anni (Howard, 2014). Alcuni membri del CHMP hanno ritenuto questa pubblicazione inaccettabile come prova dell'efficacia contraccettiva dei regimi a ciclo prolungato, poiché questo tipo di studi è soggetto a vari fattori di confondimento (durata dell'impiego dei diversi COC, intenzione di gravidanza, uso per motivi diversi dalla contraccezione). A dispetto di queste limitazioni, tale pubblicazione quanto meno non corrobora una riduzione dell'efficacia contraccettiva associata al regime 84/7.

Va notato che le analisi combinate comprendenti entrambi i bracci (DP3-84/30 (dose più elevata di EE rispetto a Seasonique negli ultimi 7 giorni del ciclo) e DP3-84/10 (regime di Seasonique)) dello studio cardine PSE-301 e dello studio di supporto PSE-302 hanno prodotto un IP più elevato pari a 1,67 (IC al 95% 0,91-2,80). Tuttavia, nel braccio DP3-84/30 dello studio PSE-301, per 3 delle 9 gravidanze incluse nell'analisi come "in corso di trattamento" non è stato possibile eseguire la rendicontazione del farmaco; infatti, sulla base dei dati disponibili, queste gravidanze potrebbero essere considerate "fuori dal trattamento". Lo studio PSE-302 comprendeva un numero limitato di cicli di esposizione e non era stato concepito per la valutazione dell'IP. Per questi motivi, il CHMP non ha ritenuto questo IP più elevato pertinente nella valutazione dell'efficacia di Seasonique.

In conclusione, sebbene lo studio di farmacodinamica non comprendesse un braccio di confronto, sulla base degli ampi risultati derivati dagli studi clinici pubblicati, e considerato che il regime prolungato in Seasonique rappresenta una modifica di lieve entità di medicinali esistenti, si prevede che Seasonique abbia un maggiore controllo sull'ovulazione rispetto ai medicinali di associazione LNG/EE esistenti, per i quali l'efficacia è ben documentata. I dati di farmacodinamica hanno dimostrato che l'efficacia di inibizione ovarica di Seasonique rientra nell'intervallo di quella osservata per altri contraccettivi ormonali combinati approvati. Inoltre, il tasso di gravidanza osservato nella sperimentazione clinica di fase III era relativamente basso ($IP < 1$) e non è stato rilevato alcun segnale di riduzione dell'efficacia nella vasta esperienza acquisita successivamente all'immissione in commercio. Pertanto, il CHMP ha ritenuto adeguatamente dimostrata l'efficacia di Seasonique.

Pattern di sanguinamento

Il pattern di sanguinamento di Seasonique è stato confrontato con quello del regime standard con ciclo di 21/7 giorni (Nordette, LGN 150 µg/EE 30 µg e HFI di 7 giorni) nello studio PSE 302. Sebbene, sulla base delle donne che hanno completato un anno di trattamento, l'interruzione dovuta a eventi avversi di sanguinamento/spotting fosse più frequente nel gruppo Seasonique (7,4%) rispetto al gruppo di confronto (1,1%), il numero totale medio di giorni di sanguinamento/spotting (sia programmato che non programmato) per mese-paziente è stato simile, ossia 4,4 giorni sia per Seasonique sia per il regime di confronto. Pertanto, è stato chiesto al richiedente di condurre analisi supplementari del pattern di sanguinamento, sulla base di tre regole di estrapolazione, per includere le donne che hanno interrotto anticipatamente il trattamento e per estrapolare tali dati alla durata prevista totale dello studio PSE-302 di un anno.

Il numero totale di giorni con sanguinamento/spotting all'interno della durata prevista dello studio di 1 anno è stato più elevato per il gruppo Seasonique rispetto al gruppo di confronto (media 61-62 vs 55-56, a seconda della regola d'estrapolazione). Come atteso, a causa del regime prolungato, il numero totale di giorni di sanguinamento/spotting programmato all'interno della durata prevista dello studio è stato 3 volte più basso per Seasonique rispetto al regime di confronto (media 11 vs 33). Viceversa, il numero totale di giorni di sanguinamento/spotting non programmato è stato due volte più elevato per Seasonique rispetto al regime di confronto (media 53 vs 24).

Un numero simile di pazienti ha riferito sanguinamento non programmato di ciascun grado di severità: 64 (80,0%) e 69 (78,4%) per sanguinamento lieve, 42 (52,5%) e 42 (47,7%) per sanguinamento moderato e 14 (17,5%) e 13 (14,8%) per sanguinamento intenso, rispettivamente per Seasonique e per il gruppo di confronto.

In linea con questi riscontri, i risultati di laboratorio hanno dimostrato che il profilo di sanguinamento/spotting non programmato con Seasonique non ha comportato alterazioni clinicamente significative.

L'adesione al trattamento complessiva per tutte le pazienti trattate è stata $\geq 97\%$ nello studio cardine e $\geq 98\%$ nello studio di supporto. Tassi di interruzione paragonabili sono stati osservati nello studio PSE-302 per il gruppo Seasonique (51,6%) e per il gruppo di confronto (49,5%). Tassi di interruzione paragonabili, inclusa l'interruzione a causa di eventi avversi, sono stati osservati anche in uno studio di fase II randomizzato in aperto, che ha confrontato Seasonique (34,5%) con due contraccettivi orali per 28 giorni (35,2% e 39,1%) in 265 donne per 8 mesi.

In conclusione, come evidenziato nello studio PSE-302, il numero totale di giorni di sanguinamento/spotting è stato più elevato per Seasonique rispetto al farmaco di confronto, Nordette. Il maggior numero di giorni di sanguinamento/spotting non programmato con Seasonique non sembra aver influito sull'adesione al trattamento, rispetto all'altro contraccettivo orale per 21/7 giorni. Ciò è stato ulteriormente corroborato dall'assenza di anemia o alterazioni clinicamente importanti nei risultati di laboratorio, rispetto al COC utilizzato per 21/7 giorni. Pertanto, il CHMP ritiene che il pattern di sanguinamento con Seasonique non costituisca un problema di sicurezza per le donne e non pregiudichi l'efficacia contraccettiva; dati adeguati a questo riguardo sono già inclusi nelle informazioni sul prodotto proposte.

Piano di gestione del rischio

Un piano di gestione del rischio è stato presentato e concordato durante la precedente procedura decentrata relativa a Seasonique. Il CHMP non ha apportato ulteriori modifiche.

Rapporto rischi/benefici complessivo

Considerati tutti dati presentati dal richiedente e il parere del BSWP, il CHMP ha ritenuto che l'efficacia contraccettiva di Seasonique fosse stata adeguatamente dimostrata. Il CHMP ha ritenuto inoltre che il pattern di sanguinamento associato all'uso di Seasonique non costituisca un problema di sicurezza e non pregiudichi l'efficacia. Il CHMP è del parere che il rapporto rischi/benefici di Seasonique e denominazioni associate sia considerato favorevole.

Motivi del parere positivo

Considerato che

- il comitato ha preso in esame la notifica del deferimento avviato dalla Francia ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE. La Germania ha ritenuto che la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio costituisca un rischio potenziale grave per la salute pubblica;
- il comitato ha riesaminato tutti i dati presentati dal richiedente a sostegno dell'efficacia di Seasonique e denominazioni associate nella contraccezione orale come regime prolungato;
- il comitato è del parere che i dati disponibili avvalorino l'efficacia di Seasonique e denominazioni associate come regime prolungato di un contraccettivo orale combinato esistente;
- il comitato è inoltre del parere che il pattern di sanguinamento relativo all'uso di Seasonique e denominazioni associate non costituisca un problema per la sicurezza, non pregiudichi l'efficacia contraccettiva e che dati adeguati siano inclusi nelle informazioni sul prodotto proposte a tale riguardo;

il CHMP ha raccomandato la concessione dell'(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio per la(e) quale(i) il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo

rimangono conformi alle versioni finali concordate durante la procedura del gruppo di coordinamento, come riportato nell'allegato III per Seasonique e denominazioni associate (vedere Allegato I).