

II priedas

Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir pagrindas priimti teigiamą nuomonę

Mokslinės išvados

Seasonique ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Seasonique – tai pagal pailgintą režimą 91 dieną vartojamas geriamasis kontraceptikas, kurį sudaro fiksuotų dozių 150 µg levonorgestrelio ir 30 µg etinilestradiolio derinys, vartojamas 84 dienas, ir po to 7 dienas vartojamos 10 µg plėvele dengtos etinilestradiolio tabletės. Levonorgestrelis (LNG) yra progestogenas, kuris slopina ovuliaciją, o mažomis dozėmis vartojamas etinilestradiolis (EE) yra estrogenas, kuris užtikrina folikulų supresijos kiaušidėse kontrolę ir suteikia stabilumo gimdos gleivinei siekiant sumažinti protarpinį kraujavimą. Dėl nedidelio šio preparato sudėtyje esančio estrogeno kiekio jis priskiriamas prie vadinamųjų nedidelių dozių sudėtinių geriamųjų kontraceptikų (SGK).

Abi veikliosios medžiagos jau įregistruotos tokiu deriniu ir minėtomis ir mažesnėmis (LNG 100 µg/ EE 20 µg) dozėmis. Seasonique įregistruotas kai kuriose ne Europos Sąjungos (ES) šalyse.

Paraiška gauti rinkodaros leidimą decentralizuotos procedūros būdu pateikta pagal Direktyvos 2001/83/EB 28 straipsnio 3 dalį, vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 10b straipsniu. Vertinimui pateikta Seasonique indikacija – peroralinė kontracepcija.

Decentralizuotos procedūros metu prieštaraujanti valstybė narė (PVN) laikėsi nuomonės, kad pateikta nepakankamai kontraceptinio Seasonique veiksmingumo įrodymų. Iš tiesų kadangi pagrindinio tyrimo PSE-301 metu vertinant Seasonique poveikį 18–35 metų moterims, taikant klasikinį Puasono (*Poisson*) metodą, pagal 95 % pasikliautinąjį intervalą (PI) pasiektas nepakankamas bendro Perlo (*Pearl*) indekso įverčio tikslumas (įvertis – 0,76, 95 % PI: 0,16–2,22), pareiškėjas pateikė papildomas analizes, kurias atliekant 95 % PI apskaičiuoti buvo taikomas savirankos metodas. Taikant šį *post hoc* pasirinktą metodą, atsižvelgiant į Žmonėms skirtų vaistų komiteto (CHMP) gairėse dėl klinikinio steroidinių kontraceptikų poveikio moterims tyrimo (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev. 1) nustatytus hormoniniams kontracepcijos metodams keliamus reikalavimus, būtų pasiektas kaip tik tinkamas tikslumas (atsižvelgiant į konkrečią savirankos simuliaciją), įverčiui siekiant 0,76; 95 % PI: 0,0–1,76.

Be to, PVN laikėsi nuomonės, kad kraujavimo dėsningumas yra nepalankus, ir negalėjo atmesti galimo poveikio vartojimo nurodymų laikymuisi ir preparato kontraceptiniam veiksmingumui galimybės.

Decentralizuota procedūra užbaigta 210-ą paraiškos nagrinėjimo dieną, daugumai susijusių valstybių narių pritarus referencinės valstybės narės išvadoms, kurioms nepritarė tik Vokietija, išskėlusi galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai klausimą. Todėl kreiptasi į Žmonėms skirtų vaistų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupę (CMD(h)). Atlikus tolesnes analizes, į kurias buvo įtraukti abiejų pagrindinio tyrimo PSE-301 atšakų (DP3-84/30: paskutinės 7 ciklo dienas pacientai vartojo didesnę EE dozę, palyginti su esama Seasonique sudėtyje; ir DP3-84/10: pacientai vartojo Seasonique) ir papildomo tyrimo PSE-302 duomenys, patikimesnių Seasonique kontraceptinio veiksmingumo duomenų nepavyko surinkti, nepaisant to, kad imtis padidėjo, ir buvo nustatytas didesnis Perlo indeksas – 1,67 (95 % PI: 0,91–2,80). Taigi, kreipimosi į CMD(h) procedūros metu išspręsti pagrindinio Vokietijos iškelto rūpestį keliančio klausimo nepavyko, todėl šis klausimas buvo perduotas CHMP.

Esminis vertinimas

Pagal klinikinę Seasonique kūrimo programą Jungtinėse Valstijose atlikti šie klinikiniai tyrimai: du III fazės atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai, pagrindinis tyrimas PSE-301 ir papildomas tyrimas PSE-302, kuriuo siekta įvertinti gimdos gleivinės biopsijos rezultatus.

Kontraceptinis veiksmingumas

Atliekant pagrindinį tyrimą PSE-301, per 1 578 91-os dienos ciklus tarp 621 Seasonique vartojusios 18–35 metų amžiaus moters nustatyti 3 nėštumo atvejai, todėl taikant Puasono modelį, bendras Peirlo indeksas siekė 0,76 (95 % PI: 0,16–2,22). Kaip minėta, decentralizuotos procedūros metu pareiškėjas pateikė papildomą analizę, kurią atliekant, taikant savirankos metodą, pasiektas pakankamas kontracepcijos metodų vertinimo tikslumas, kurį patvirtina 95 % PI (0,0–1,76), tačiau abejonių iškilo dėl šios *post hoc* analizės apimties tikėtino ypatumų. CHMP paprašė Biostatistikos darbo grupės (BDG) pateikti savo rekomendacijas dėl šio metodo taikymo pagrįstumo šiuo atveju.

CHMP pritarė BDG nuomonei, kad savirankos metodas iš esmės yra netinkamas Perlo indekso pasikliautinajam intervalui apskaičiuoti; tuo labiau, kad šiuo atveju šis metodas nebuvo iš anksto apibrėžtas ir buvo pasirinktas tik tuomet, kai atlikus įprastesnę analizę, buvo gauti neigiami rezultatai. Todėl laikytasi nuomonės, jog pagal Puasono metodą apskaičiuotas Perlo indeksas yra priimtinas, atsižvelgiant į tai, kad pailgintas Seasonique vartojimo režimas – tai tik nežymiai pakeistas esamo preparato vartojimo režimas.

Iš tiesų Europos Sąjungoje 150 µg LNG ir 30 µg EE hormonų derinys patvirtintas kaip kontraceptikas daugiau kaip 35 metus, o jo veiksmingumas yra išsamiai dokumentuotas.

Be to, pareiškėjas vieno pailginto 91 dienos ciklo laikotarpiu (84 dienas buvo vartojamas LNG ir EE derinys, po to 7 dienas – tik EE) atliko nepalyginamąjį farmakodinaminį tyrimą DR-105-101. Atliekant analizę, šis laikotarpis padalintas į du 28 dienų ir vieną 35 laikotarpius. Per antrą 28 dienų laikotarpį ovuliacija įvyko dviem tiriamosioms (5,71 % moterų); vienai iš jų ovuliacija įvyko ir per trečią laikotarpį, todėl bendras kiaušidžių aktyvumo rodiklis 91 dienos laikotarpiu siekė 2,86 (95 % PI: 0,78–7,22). Laikytasi nuomonės, jog tai, kad atliekant šį tyrimą nebuvo suformuota palyginamoji atšaka, yra pateisinama, atsižvelgiant į tai, kad šio tokiomis dozėmis vartojamo hormonų derinio veikimo mechanizmas yra gerai žinomas, į tai, kad vienintelis Seasonique ir esamų sudėtinių preparatų su LNG ir EE skirtumas yra gydymo trukmė (atitinkamai 84 dienos ir 21 diena) ir į tai, kad paskutines 7 ciklo dienas Seasonique atveju vartojama EE 10 µg dozė, o esamų preparatų atveju daroma behormonė pertrauka. Be to, keli publikuoti farmakodinaminiai tyrimai parodė, kad darant trumpesnę behormonę pertrauką, ovuliacija slopinama labiau. Folikulus stimuliuojančio hormono (FSH), liuteinizuojančio hormono (LH), estradiolio ir inhibino B koncentracija buvo slopinama veiksmingiau, kai behormonės pertraukos trukmė per 28 dienų trukmės gydymo ciklą buvo sutrumpinta nuo 7 iki 3 ar 4 dienų (Willis, 2006). Tokia stipresnė supresija taip pat nustatyta taikant 24/4 dienų drospironono 3 mg ir EE 2 µg derinio vartojimo režimą (palyginti su standartiniu 21/7 dienų režimu (Klipping, 2008), taikant 24/4 dienų geriamųjų nomegestolio acetato ir 17b-estradiolio derinio vartojimo režimą (palyginti su 21/7 dienų režimu (Christin-Maitre, 2011) ir taikant 23 dienų gestodeno 0,075 mg ir 20 µg EE derinio vartojimo režimą (palyginti su 21 dienos režimu (Spona, 1996). Iš literatūros taip pat matyti, kad nedarant behormonės pertraukos, kiaušidžių aktyvumas slopinamas veiksmingiau. Atlikus tyrimą, kuriame suformuotos 3 skirtingos sudėtinių geriamųjų kontraceptikų (SGK) tyrimo atšakos, nustatyta, kad moterims, kurioms buvo taikomas nepertraukiamas 28 dienų režimas, pasireiškė stipresnė folikulų

supresija, palyginti su moterimis, kurios dar 5 dienas vartojo EE 10 µg dozę arba padarė 7 dienų behormonę pertrauką (*Schlaff, 2004*). Atliekant dar vieną publikuotą farmakodinaminį tyrimą, nustatyta, kad taikant nepertraukiamą SGK su LNG ir EE deriniu ir su norgestimato ir EE deriniu vartojimo režimą, folikulų supresija buvo veiksmingesnė, nei taikant tą patį SGK dozavimo režimą su kasmėnesine 7 dienų behormone pertrauka (*Birtch, 2006*). Remiantis šių publikuotų klinikinių tyrimų rezultatais, manoma, jog Seasonique turėtų veiksmingiau kontroliuoti ovuliaciją, t. y. šio vaistinio preparato kontracetinis veiksmingumas turėtų būti didesnis, nei standartinio 21/7 dienų SGK su LNG ir EE deriniu vartojimo režimo, todėl laikomasi nuomonės, kad atlikti palyginamąjį farmakodinaminį tyrimą, kad Seasonique būtų galima palyginti su standartiniu 21/7 dienų SGK su LNG ir EE deriniu vartojimo režimu, nebūtina.

Be to, standartiniai 21/7 dienas vartojami SGK, kurių sudėtyje yra 150 µg LNG ir 30 µg EE, yra plačiai vartojami, ir remiantis kai kuriose valstybėse narėse patvirtinta atitinkama informacija apie preparatą, šį ciklą galima pailginti iki 2 mėnesių be behormonės pertraukos. Taigi, laikomasi nuomonės, jog dėl to, kad vartojant vaistinį preparatą, nedaroma behormonė pertrauka, jo kontracetinis veiksmingumas nėra mažesnis, ir CHMP nusprendė, kad plačiai patvirtintą 28 dienas vartojamo 150 µg LNG ir 30 µg EE derinio kontracetinį veiksmingumą galima ekstrapoliuoti Seasonique vartojimo režimui.

Atliekant Seasonique klinikinius tyrimus, gautus duomenis papildomai patvirtino poregistracinio laikotarpio duomenys. Remiantis ne ES šalyse nuo pirmo rinkodaros leidimo suteikimo 2006 m. iki 2013 m. gruodžio mėn. surinktais duomenimis, šis kontracetikas vartotas apytikriai 385 901 moterų metus ir tuo laikotarpiu buvo nustatyta tik 10 nėštumo atvejų, todėl užregistruotas nėštumo rodiklis buvo 0,0026 %.

Be to, 1 metų trukmės retrospektyvinis tyrimas su 15–40 metų moterimis parodė, kad geriamuosius kontracetikus vartojant pagal pailgintą režimą (84/7) užregistruota mažiau nėštumo atvejų, nei taikant vadinamuosius standartinius režimus (21/7 ir 24/4). Šio tyrimo metu lyginant 84/7 ir 21/7 režimus buvo tiriamos 52 664 moterys (amžiaus vidurkis – 27,3 metų) (abiejose grupėse $n=26\,332$), o lyginant 84/7 ir 24/4 režimus – 50 694 moterys (amžiaus vidurkis – 27,8 metų) (abiejose grupėse $n=25\,347$). Vienerių metų nėštumo rodikliai taikant 84/7 režimą buvo statistiškai reikšmingai mažesni, nei taikant 21/7 (4,4 plg. su 7,3 %; $p<0.0001$) ar 24/4 (4,4 plg. su 6,9 %, $p<0.0001$) režimą. 2 ir 3 metų kohortose nėštumo rodikliai taikant 21/7 ir 24/4 režimus taip pat buvo statistiškai reikšmingai didesni, nei taikant 84/7 režimą ($p<0.0001$) (*Howard et al, 2014*). Kai kurie CHMP nariai laikėsi nuomonės, kad ši publikacija nėra tinkamas pailginto ciklo režimų kontracetinio veiksmingumo įrodymas, nes paprastai atliekant tokio tipo tyrimus atsiranda įvairių iškraipiančiųjų veiksnių (skirtingų sudėtinių geriamųjų kontracetikų vartojimo trukmė, su nėštumu susiję ketinimai, vartojimas ne kontracetijos tikslais). Nepaisant šių trūkumų, ši publikacija bent nepatvirtina mažesnio su 84/7 režimu siejamo kontracetinio veiksmingumo.

Reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad atlikus bendras analizes, į kurias įtrauktos abi pagrindinio tyrimo PSE-301 atšakos (DP3-84/30 (didesnė nei Seasonique esanti EE dozė paskutines 7 ciklo dienas) ir DP3-84/10 (Seasonique vartojimo režimas) ir papildomas tyrimas PSE-302, Perlo indeksas buvo didesnis (95 % PI: 0,91–2,80). Tačiau tyrimo PSE-301 atšakoje DP3-84/30 trimis iš 9 nėštumo atvejų, kurie buvo įtraukti į analizę, kaip vaistą vartojusių moterų (angl. *on-treatment*) atvejai, nebuvo galimybės atlikti tiriamojo vaisto vartojimo apskaitos; iš tikrųjų, remiantis turimais duomenimis, šiuos nėštumo atvejus galima laikyti vaisto nevartojusių moterų (angl. *off-treatment*) atvejais. Atliekant tyrimą PSE-302, ištirta nedaug vaisto vartojimo ciklų, ir šiuo tyrimu nebuvo numatyta įvertinti Perlo indeksą. Dėl šių priežasčių CHMP laikėsi nuomonės, kad šis didesnis Perlo indeksas nėra svarbus vertinant Seasonique veiksmingumą.

Taigi, nors atliekant farmakodinaminį tyrimą, nebuvo suformuota palyginamoji atšaka, remiantis išsamiais publikuotų klinikinių tyrimų rezultatais ir atsižvelgiant į tai, kad pailgintas Seasonique vartojimo režimas – tai tik nežymiai pakeistas esamų preparatų vartojimo režimas, manoma, kad Seasonique turėtų veiksmingiau kontroliuoti ovuliaciją, palyginti su esamais sudėtiniais preparatais su LNG ir EE, kurių veiksmingumas yra išsamiai dokumentuotas. Iš farmakodinaminio tyrimo duomenų matyti, kad Seasonique veiksmingumas slopinant kiaušidžių aktyvumą atitinka nustatytą kitų patvirtintų sudėtinių hormoninių kontraceptikų veiksmingumo spektrą. Be to, atliekant III fazės klinikinį tyrimą, nėštumo rodiklis buvo palyginti nedidelis (Perlo indeksas: <1), o įvertinus didelę po vaisto pateikimo rinkai sukaupią patirtį, sumažėjusio veiksmingumo požymių nenustatyta. Todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad Seasonique veiksmingumo įrodymų pakanka.

Kraujavimo dėsningumas

Atliekant tyrimą PSE 302, Seasonique sukkelio kraujavimo dėsningumas buvo lyginamas su standartiniu 21/7 dienų ciklo režimu (Nordette, 150 µg LNG ir 30 µg EE, 7 dienų behormonė pertrauka). Nors remiantis moterų, kurioms gydymas taikytas vienus metus, duomenimis, dėl kraujavimo ir (arba) tepimo nepageidaujamų reiškinių iš tyrimo Seasonique grupėje pasitraukė daugiau tiriamųjų (7,4 %), nei palyginamojoje grupėje (1,1 %), bendras vidutinis kraujavimo ir (arba) tepimo dienų skaičius (įskaitant numatytas ir nenumatytas dienas) per paciento mėnesį ir Seasonique, ir palyginamojo kontraceptiko grupėse buvo panašus, t. y. 4,4 dienos. Todėl pareiškėjo paprašyta, remiantis trimis ekstrapoliavimo taisyklėmis, atlikti papildomas kraujavimo dėsningumo analizes, kad į jas būtų įtrauktos moterys, kurios pasitraukė iš tyrimo anksčiau laiko, ir ekstrapoliuoti tuos duomenis bendram numatytam tyrimo PSE-302 vienerių metų laikotarpiui.

Bendras kraujavimo ir (arba) tepimo dienų skaičius per numatytą 1 metų tyrimo laikotarpį Seasonique grupėje buvo didesnis, nei palyginamojoje grupėje (vidutiniškai 61–62 dienos plg. su 55–56 dienomis, atsižvelgiant į ekstrapoliavimo taisyklę). Kaip ir tikėtasi, dėl pailginto režimo bendras numatytų kraujavimo ir (arba) tepimo dienų skaičius per numatytą gydymo laikotarpį Seasonique grupėje buvo 3 kartus mažesnis, nei palyginamojo grupėje (vidutiniškai 11 dienų plg. su 33). Priešingai, bendras numatytų kraujavimo ir (arba) tepimo dienų skaičius Seasonique grupėje buvo dvigubai didesnis, nei palyginamojoje grupėje (vidutiniškai 53 dienos plg. su 24).

Apie nenumatytą kiekvieno stiprumo tipo kraujavimą pranešė panašiai tiek pat pacienčių: Seasonique ir palyginamosiose grupėse apie nestiprų kraujavimą pranešė atitinkamai 64 (80 %) ir 69 (78,4 %) pacientės, apie vidutinio stiprumo kraujavimą – 42 (52,5 %) ir 42 (47,7 %) pacientės, ir apie stiprų kraujavimą – 14 (17,5 %) ir 13 (14,8 %) pacienčių.

Kaip ir minėtų tyrimų duomenys, laboratorinių tyrimų rezultatai patvirtino, kad Seasonique sukkelto nenumatyto kraujavimo ir (arba) tepimo charakteristikos neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio.

Pagrindiniame tyrime bendras gydymo nurodymų laikymosi rodiklis bendroje gydytų pacienčių grupėje siekė ≥ 97 %, o papildomame tyrime – ≥ 98 %. Iš tyrimo PSE-302 Seasonique ir palyginamojoje grupėse pasitraukė maždaug tiek pat pacienčių (atitinkamai 51,6 ir 49,5 %). Pasitraukimo iš tyrimo, įskaitant preparato vartojimo nutraukimą dėl nepageidaujamų reiškinių, rodikliai atliekant atvirą, atsitiktinių imčių II fazės tyrimą, kuriame 8 mėnesius buvo lyginamas Seasonique ir dviejų 28 dienas vartojamų geriamųjų kontraceptikų poveikis 265 moterims, taip pat buvo panašūs (atitinkamai 34,5, 35,2 ir 39,1 %).

Taigi, kaip matyti iš tyrimo PSE-302 duomenų, bendras kraujavimo ir (arba) tepimo dienų skaičius Seasonique grupėje buvo didesnis, nei palyginamojo kontraceptiko Nordette. Atrodo, kad, palyginti su kitu 21/7 dienas vartojamu geriamuoju kontraceptiku, didesnis nenumatytų kraujavimo ir (arba) tepimo dienų skaičius vartojant Seasonique neturėjo įtakos vartojimo nurodymų laikymuisi. Šią išvadą papildomai patvirtino tai, kad palyginti su vartojusiomis 21/7 dienas vartojamą sudėtinį geriamąjį kontraceptiką, Seasonique vartojusioms pacientėms nenustatyta nei mažakraujystės, nei kliniškai reikšmingų laboratorinių tyrimų rezultatų pokyčių. Todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad vartojant Seasonique nustatytas kraujavimo dėsningumas neturėtų būti vertinamas nei kaip saugumo problema, nei kaip kontraceptinį veiksmingumą mažinantis veiksnys, ir kad šiuo klausimu į vertinimui pateiktus informacinius dokumentus jau įtraukta pakankamai informacijos.

Rizikos valdymo planas

Prieš tai įvykusios decentralizuotos procedūros dėl Seasonique metu pateiktas ir suderintas rizikos valdymo planas. CHMP nepadarė jokių papildomų pakeitimų.

Bendras naudos ir rizikos santykis

Apsvarstęs visus pareiškėjo pateiktus duomenis ir BDG nuomonę, CHMP laikėsi nuomonės, kad kontraceptinio Seasonique veiksmingumo įrodymų pakanka. Taip pat CHMP laikėsi nuomonės, kad su Seasonique vartojimu susijęs kraujavimo dėsningumas neturėtų būti vertinamas nei kaip saugumo problema, nei kaip veiksmingumą mažinantis veiksnys. CHMP laikėsi nuomonės, kad Seasonique ir susijusių pavadinimų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

Pagrindas priimti teigiamą nuomonę

Kadangi

- komitetas apsvarstė pranešimą apie vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalimi Prancūzijos inicijuotą kreipimąsi; Vokietija laikėsi nuomonės, kad suteikus rinkodaros leidimą, visuomenės sveikatai gali iškilti rimtas pavojus;
- komitetas peržiūrėjo visus duomenis, kuriuos pareiškėjas pateikė siekdamas įrodyti pagal pailgintą režimą geriamųjų kontraceptikų forma vartojamų Seasonique ir susijusių pavadinimų veiksmingumą;
- komitetas laikosi nuomonės, kad turimi duomenys patvirtina Seasonique ir susijusių pavadinimų kaip pagal pailgintą režimą vartojamo esamo sudėtinio geriamojo kontraceptiko veiksmingumą;
- komitetas taip pat laikosi nuomonės, kad su Seasonique ir susijusių pavadinimų vartojimu siejamas kraujavimo dėsningumas neturėtų būti vertinamas nei kaip saugumo problema, nei kaip preparato kontraceptinį veiksmingumą mažinantis veiksnys, ir kad šiuo klausimu į vertinimui pateiktus preparato informacinius dokumentus buvo įtraukta pakankamai informacijos;

CHMP rekomendavo suteikti Seasonique ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) rinkodaros leidimą (-us); jų preparato charakteristikų santrauka, ženklimas ir pakuotės lapelis paliekami tokie, kokie buvo suderinti Koordinavimo grupės procedūros metu, kaip galutinės šių dokumentų versijos, kaip nurodyta III priede.