

Anness II

Konklużonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal opinjoni pożittiva ppreżentata mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Seasonique u ismijiet assoċjati (ara Anness I)

Seasonique huwa kontraċettiv orali b'kors estiż fuq 91 ġurnata li jikkonsisti minn kombinazzjoni ta' doża fissa ta' levonorgestrel 150 µg/ ethinylestradiol 30 µg għal 84 ġurnata segwit minn pilloli miksijin b'rita ta' 10 µg ethinylestradiol għal 7 ijiem. Levonorgestrel (LGN) huwa progestogen magħruf li jinibixxi ovulazzjoni, filwaqt li ethinylestradiol (EE), estrogenu, ta' doża baxxa jiżgura kontroll fuq it-trażzin ovarjan follikolari u jagħti stabbiltà lill-endometriju sabiex inaqqas fsada 'breakthrough' kemm jista' jkun. Minhabba l-kontenut baxx ta' estrogenu, il-preparazzjoni tappartjeni għall-hekk imsejha kontraċettivi orali kkombinati b'doża baxxa (COCs – combined oral contraceptives).

Iż-żewġ sustanzi attivi huma diġà awtorizzati f'din il-kombinazzjoni, b'dan id-dożaġġ u b'dożaġġ aktar baxx (LGN 100 µg/ EE 20 µg). Seasonique huwa awtorizzat f'xi pajjiżi li mhumie x fl-Unjoni Ewropea (UE).

L-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq decentralizzata ġiet sottomessa skont l-Artikolu 28(3) tad-Direttiva 2001/83/KE skont l-Artikolu 10b tad-Direttiva 2001/83/KE. L-indikazzjoni proposta għal Seasonique kienet "kontraċezzjoni orali".

Waq t il-proċedura decentralizzata, l-Istat Membru li Ogġezzjona (OMS – Objecting Member State) kien tal-fehma li l-effikaċja ta' kontraċezzjoni ta' Seasonique ma ntweritx b'mod suffiċjenti. Fil-fatt, bħal fl-istudju pivotali PSE-301, il-metodu klassiku Poisson naqas milli jilhaq preċiżjoni xierqa għal CI 95 % tal-istima tal-punt tal-Indiċi Pearl (PI) globali għal Seasonique f'nisa ta' bejn 18 u 35 sena (stima tal-punt ta' 0.76, CI 95 % ta' 0.16 – 2.22), l-Applikant ippreżenta analiżijiet addizzjonali bl-użu ta' metodu bootstrap għall-kalkolu ta' CI 95 %. B'dan il-metodu, magħżul post-hoc, preċiżjoni xierqa fir-rigward tar-rekwiżiti għal metodi ta' kontraċezzjoni ormonali fil-Linji Gwida tas-CHMP fuq Investigazzjoni Klinika ta' kontraċettivi bl-isterojdi (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev. 1) tintlaħaq bl-eżatt (jiddependi fuq is-simulazzjoni bootstrap speċifika) bi stima tal-punt ta' 0.76 u 95 % CI ta' (0.0 - 1.76).

Barra minn hekk, l-OMS ikkunsidra li x-xejra tal-fsada mhijiex waħda favorevoli u ma setax jeskludi impatt potenzjali fuq il-konformità mal-kura u l-effikaċja tal-kontraċezzjoni.

Il-proċess decentralizzat ingħalaq fil-jum 210, b'ħafna mill-Istati Membri (CMS – Concerned Member States) jaqblu mal-konkluzjonijiet tal-RMS apparti l-Ġermanja li qajment riskju potenzjali serju għas-saħħa pubblika. Għalhekk ingħata bidu għal referenza mis-CMDh. Aktar analiżijiet inklużi ż-żewġ fergħat (DP3-84/30 (doża ta' EE oġhla minn Seasonique fl-aħħar 7 ijiem taċ-ċiklu) u DP3-84/10 (Seasonique)) tal-istudju PSE-301 u l-istudju ta' appoġġ PSE-302 ma pprovdewx stima iktar affidabbli tal-effikaċja ta' kontraċezzjoni ta' Seasonique minkejja ż-żieda fid-daqs tal-kampjun u dan irriżulta f'PI oġhla ta' 1.67 (CI 95 % 0.91 - 2.80). Għalhekk, it-tħassib maġġuri imqajjem mill-Ġermanja ma setax jiġi solvut waqt ir-referenza tas-CMDh u għalhekk il-kwistjoni ma ġietx riferuta lis-CHMP.

Evalwazzjoni kritika

Il-programm ta' żvilupp kliniku għal Seasonique inkluda żewġ provi kliniċi randomizzati ta' fażi III, l-istudji pivotali PSE-301 u studju ta' appoġġ, PSE-302, speċifikament iddisinnjat biex jevalwa riżultati ta' bijopsiji endometrijali, li twettqu fl-Istati Uniti.

Effikaċja tal-kontraċezzjoni

Fl-istudju pivotali PSE-301, 3 tqaliet ġew osservati għal Seasonique f'ċikli ta' 1,578 ċiklu ta' 91 jum f'612-il mara li kellhom bejn 18 u 35 sena, li rriżultaw f'PI globali ta' 0.76 b'CI 95 % ta' 0.16 – 2.22 bl-użu tal-mudell Poisson. Kif imsemmi, l-applikant ipprezenta analiżi addizzjonali waqt id-DCP bil-metodu bootstrap jilhaq preċiżoni xierqa għall-metodi kontraċettivi kif muri bis-CI 95 %: 0.0 – 1.76, madankollu tqajjem tħassib fir-rigward tal-karatteristiċi tal-kopertura tal-probabbiltà ta' din l-analiżi post-hoc. Is-CHMP talab parir mill-Grupp ta' Fiddma Biostatistika (BSWP – Biostatistics Working Party) dwar il-validità ta' dan il-metodu fil-każ preżenti.

Is-CHMP appoġġja l-pożizzjoni tal-BSWP, li kkunsidra l-metodu bootstrap bħala li huwa wieħed ġeneralment mhux adegwat għall-kalkolu tal-intervalli ta' fiduċja għal PI; iktar u iktar f'dan l-eżempju fejn ma kienx speċifikat minn qabel, u ntuża biss wara li riżultati negattivi dehru għall-analiżi aktar konvenzjonali. Il-PI kkalkulat bil-metodu Poisson għalhekk ġie kkunsidrat aċċettabli b'kunsiderazzjoni li l-kors estiż f'Seasonique huwa biss modifikazzjoni minuri ta' prodott eżistenti.

Tabilhaqq, il-kombinazzjoni ormonali LNG 150 µg/ EE 30 µg ilha approvata bħala kontraċettiv fl-UE għal aktar minn 35 sena u l-effikaċja tagħha hija ddokumentata sew.

Barra minn hekk, l-applikant wettaq studju farmakodinamiku (FD) DR-105-101 waqt ċiklu estiż ta' 91 jum (84 jum ta' LNG/EE, segwit minn 7 ijiem ta' EE biss). Għall-analiżi, dan il-perjodu inqasam f'żewġ perjodi ta' 28 jum u f'perjodu ta' 35 jum. Ovulazzjoni seħħet f'żewġ suġġetti (5.71% tan-nisa) waqt it-tieni perjodu ta' 28 jum, waħda minnhom ovulat ukoll fit-tielet perjodu, u dan irriżulta f'rata ta' attività ovarjana totali ta' 2.86 (CI 95 %: 0.78 -7.22) fuq perjodu ta' 91 jum. In-nuqqas ta' fergħa tal-komparatur tqieset iġġustifikata ladarba l-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' din il-kombinazzjoni ormonali f'din id-doża huwa magħruf sew, la l-unika differenza bejn Seasonique u l-prodotti tal-kombinazzjoni LNG/EE eżistenti huma t-tul tal-kura (84 jum meta mqabbel ma' 21 jum, rispettivament) u l-amministrazzjoni ta' 10µg ta' EE fl-aħħar 7 ijiem ta' ċiklu minnflok intervall bla ormoni (HFI), rispettivament. Barra minn hekk, diversi studji farmakodinamiċi ppubblikati wrew li l-grad ta' inibizzjoni tal-ovulazzjoni jiżdied b'HFI iqsar. Il-livelli tal-ormon li jstimula l-follikuli (FSH - follicle-stimulating hormone), l-ormon luteinizatur (LH - luteinizing hormone), estradiol, u inhibin B ġew imrażżna b'mod iktar effettiv meta t-tul tal-HFI tqassar minn 7 ijiem għal 3 jew 4 ijiem kull ċiklu ta' kura ta' 28 jum (Willis, 2006). Dan it-trażżin aktar evidenti ntwera wkoll b'kors ta' 24/4 drospirenone 3 mg/EE 2 µg meta mqabbel ma' kors ta' 21/7 standard (Klipping, 2008), għall-kors orali ta' 24/4 b'nomegestrol acetate/17b-estradiol meta mqabbel ma' kors ta' 21/7 (Christin-Maitre, 2011), u għal kors ta' 23 jum ta' 0.075 mg gestodene/20 µg EE meta mqabbel ma' kors ta' 21 jum (Spona, 1996). Fir-riċensjoni ntwera wkoll li l-eliminazzjoni tal-HFI hija assoċjata ma' inibizzjoni aħjar tal-attività ovarjana. Studju ppubblikat bi 3 fergħat ta' kontraċettivi orali kombinati (KOKs) differenti, irrapporta li nisa kkurati b'kors kontinwu ta' 28 jum kellhom soppressjoni follikulari aktar evidenti minn nisa li jew kienu ssupplimentati b'5 ijiem ta' 10 µg EE jew kellhom HFI ta' 7 ijiem (Schlaff, 2004). Studju farmakodinamiku ieħor ippubblikat irrapporta li kors kontinwu ta' KOK b'Levonorgestrel/EE u norgestimate/EE jirriżulta fi trażżin follikolari iktar effettiv mill-istess kors ta' dożaġġ ta' KOK b'HFI ta' 7

ijiem kull xahar (Birtch, 2006). Abbaži tar-riżultati minn dawn l-istudji kliniċi ppubblikati, Seasonique mistenni jkollu kontroll ikbar fuq l-ovulazzjoni, u dan iwassal għal effikaċja akbar fil-kontraċezzjoni meta mqabbel ma' KOKs 21/7-ijiem LNG/EE standard u għalhekk studju farmakodinamiku komparattiv kontra KOKs 21/7-ijiem LNG/EE standard mhuwiex ikkunsidrat obbligatorju.

Barra minn hekk, COCs 21/7-jiem standard li fihom LGN 150 µg/ EE 30 µg jintużaw b'mod komuni u, skont l-informazzjoni tal-prodott rispettiva f'xi Stati Membri, iċ-ċiklu jista' jiġi estiż għal xahrejn, mingħajr HFI. Għalhekk in-nuqqas ta' HFI mhijiex ikkunsidrata li tnaqqas l-effikaċja tal-kontraċezzjoni u s-CHMP ikkunsidra li l-effikaċja tal-kontraċezzjoni ddokumentata sew b'kombinazzjoni LGN 150 µg/ EE 30 µg għal 28 jum tista' tiġi estrapolata għall-kors ta' Seasonique.

Ir-riżultati miksubin fil-provi kliniċi b'Seasonique huma appoġġjati aktar b'dejta ta' wara t-tqegħid fis-suq. Minn dejta barra mill-UE, mill-ewwel awtorizzazzjoni fl-2006 sa Diċembru 2013, filwaqt li l-espożizzjoni stmata hija 385,901 mara kull sena, 10 tqaliet biss ġew rappurtati li jirriżultaw f'rata ta' tqaliet rappurtati ta' 0.0026 %.

Barra minn hekk, studju retrospettiv ta' sena f'nisa ta' bejn 15 u 40 sena, wera li r-rati ta' tqala rrapportati kienu aktar baxxi b'kors estiż KO (84/7) milli b'kors 'standard' (21/7 u 24/4). Dan l-istudju inkluda 52,664 mara (età medja, 27.3 sena) fl-analiżi 84/7 vs. 21/7 (n=26,332 fiż-żewġ gruppi) u 50,694 (età medja, 27.8 sena) fl-analiżi 84/7 vs. 24/4 (n=25,347 fiż-żewġ gruppi). Rati ta' tqala ta' sena kienu statistikament ferm iktar baxxi bil-kors 84/7 meta mqabbel mal-kors 21/7 (4.4% vs. 7.3%; $p < 0.0001$) u mal-24/4 (4.4% vs. 6.9%, $p < 0.0001$). Rati ta' tqala ferm għola bil-korsijiet 21/7 u 24/4 meta mqabbel mal-kors 84/7 ($p < 0.0001$) dehru wkoll fil-gruppi ta' sentejn jew 3 (Howard, 2014). Xi membri tas-CHMP qiesu li din it-tip ta' pubblikazzjoni hija inaċċettabbli bħala prova tal-effikaċja ta' kontraċezzjoni ta' korsijiet b'ċikli estiżi minhabba li dan it-tip ta' studju huwa soġġett għal diversi tipi ta' fatturi ta' tfixkil (tul tal-użu ta' KOKs differenti, intenzjoni ta' tqala, użu għal raġunijiet oħrajn barra kontraċezzjoni). Minkejja dawn il-limitazzjonijiet, il-pubblikazzjoni ma tappoġġjax effikaċja ta' kontraċezzjoni mnaqqsa assoċjata mal-kors ta' 84/7.

Tajjeb li jiġi nnotat li, l-analiżijiet ikkombinati inklużi ż-żewġ fergħat (DP3-84/30 (doża ta' EE oġhla minn Seasonique fl-aħħar 7 ijiem taċ-ċiklu) u DP3-84/10 (kors Seasonique)) tal-istudju pivotali PSE-301 u l-istudju ta' appoġġ PSE-302 irriżultaw f'PI oġhla ta' 1.67 (CI 95 % 0.91 - 2.80). Madankollu fil-fergħa DP3-84/30 tal-istudju PSE-301, għal 3 minn kull 9 tqaliet inklużi fl-analiżi bħala 'fuq kura', ma setghetx issir valutazzjoni tal-medicina; fil-fatt, abbaži tad-dejta disponibbli, dawn it-tqaliet jistgħu jiġu kkunsidrati 'mingħajr kura'. Studju PSE-302 inkluda numru limitat ta' ċikli ta' espożizzjoni u ma kienx iddisinnjat għal evalwazzjoni tal-PI. Għal dawn ir-raġunijiet is-CHMP ma kkunsidrax li dan il-PI oġhla huwa relevanti fl-evalwazzjoni tal-effikaċja ta' Seasonique.

Bħala konklużjoni, għalkemm l-istudju FD ma inkludix fergħa komparattiva, abbaži ta' riżultati estensivi minn studji kliniċi ppubblikati u b'kunsiderazzjoni għall-fatt li l-kors estiż f'Seasonique huwa modifikazzjoni minuri minn prodotti eżistenti, Seasonique huwa mistenni li jkollu kontroll ikbar fuq l-ovulazzjoni meta mqabbel mal-prodotti ta' kombinazzjoni LNG/EE eżistenti li għalihom l-effikaċja hija ddokumentata sew. Dejta FD uriet li l-effikaċja tal-inibizzjoni ovarjana ta' Seasonique qiegħda fil-firxa osservata għal kontraċettivi ormonali kkombinati. Barra minn hekk, ir-rata ta' tqala osservata fil-provi kliniċi ta' fażi III kienet relattivament baxxa ($PI < 1$), u ma deher ebda sinjal ta' effikaċja imnaqqsa fl-esperjenza kbira miksuba wara t-tqegħid fis-suq. Għalhekk is-CHMP qies l-effikaċja ta' Seasonique bħala li ntweriet b'mod xieraq.

Xejra tal-fsada

Ix-xejra tal-fsada ta' Seasonique tqabblat mal-kors ta' ciklu 21/7-ijiem standard (Nordette, LGN 150 µg/ EE 30 µg u 7-ijiem HFI) fl-istudju PSE 302. Għalkemm, abbażi tan-nisa li temmew sena ta' kura, waqfien minhabba avvenimenti avversi ta' fsada kien aktar frekwenti fil-grupp ta' Seasonique (7.4%) milli fil-grupp tal-komparatur (1.1%), il-medja tan-numru totali ta' ġranet ta' fsada (inklużi ippjanati u mhux ippjanati) għal kull pazjenti kienet simili, jiġifieri 4.4 jiem kemm għal Seasonique kif ukoll għall-komparatur. Għalhekk l-applikant intalab iwettaq analiżijiet addizzjonali tax-xejra ta' fsada ibbażati fuq tlett regoli ta' estrapolazzjoni sabiex jiġu inklużi nisa li waqqfu l-kura qabel iż-żmien u biex tiġi estrapolata dik id-dejta għat-tul totali tal-istudju ppjanat ta' PSE-302 ta' sena.

In-numru totali ta' ġranet bi fsada fiż-żmien ippjanat tal-istudju ta' sena kien oghla għall-grupp ta' Seasonique milli għall-grupp tal-komparatur (medja ta' 61-62 vs. 55-56 skont ir-regola tal-estrapolazzjoni). Kif mistenni, minhabba l-kors estiż, in-numru totali ta' fsada skedata fi ħdan iż-żmien tal-istudju ippjanat kien 3 darbiet aktar baxx għal Seasonique milli għall-komparatur (medja 11 vs. 33). Għall-kuntrarju, in-numru totali ta' fsada mhux skedata kien darbtejn oghla għal Seasonique milli għall-komparatur (medja 53 vs. 24).

Numru simili ta' pazjenti irrappurtaw fsada mhux skedata ta' kull severità: 64 (80.0%) u 69 (78.4%) għal fsada ħafif, 42 (52.5%) u 42 (47.7%) għal fsada moderata u 14 (17.5%) u 13 (14.8%) għal fsada qawwija, għal Seasonique u għall-gruppi komparaturi, rispettivament.

F'konformità ma' dawn is-sejbiet, ir-riżultati tal-laboratorju wrew li l-profil ta' fsada mhux skedata b'Seasonique ma wassalx għal bidliet klinikament sinifikanti.

Il-konformità mal-kura totali għall-pazjenti kkurati kollha kienet $\geq 97\%$ fl-istudju pivotali u $\geq 98\%$ fl-istudju ta' appoġġ. Rati ta' irtirar komparabbli deheru fl-Istudju PSE-302 għall-grupp ta' Seasonique (51.6%) u għall-grupp tal-komparatur (49.5%). Rati ta' irtirar komparabbli, inkluż twaqqif minhabba avvenimenti avversi, deheru wkoll fi studju open label, randomizzat, ta' fażi II li qabbel Seasonique (34.5%) ma' żewġ KOs ta' 28-jiem KO (35.2% u 39.1%) f'265 nisa għal 8 xhur.

Bħala konklużjoni, kif muri fl-istudju PSE-302, in-numru totali ta' ġranet ta' fsada kien oghla għal Seasonique milli għall-komparatur, Nordette. In-numru miżjud ta' ġranet ta' fsada mhux skedati b'Seasonique deher li ma kellux effett fuq il-konformità meta mqabbel mal-KO ta' 21/7-ijiem. Dan ġie appoġġjat aktar bin-nuqqas ta' anemija jew bidliet klinikament importanti fir-riżultati tal-laboratorju meta mqabbel mal-KOK 21/7-ijiem. Għalhekk is-CHMP qies li x-xejra ta' fsada b'Seasonique la tikkostitwixxi kwistjoni ta' saħħa għan-nisa u lanqas tfixxkel l-effikaċja kontraċettiva u informazzjoni adegwata f'dan ir-rigward diġà hija inkluża fl-informazzjoni tal-prodott.

Pjan ta' ġestjoni tar-riskji

Pjan ta' ġestjoni tar-riskji ġie sottomess u sar qbil fuqu waqt il-Proċedura Deċentralizzata preċedenti dwar Seasonique. Ma saret ebda modifikazzjoni addizzjonali mis-CHMP.

Bilanċ ġenerali tal-benefiċċju-riskju

Wara li kkunsidra d-dejta kollha sottomessa mill-applikant, u fid-dawl tal-BSWP, is-CHMP ikkunsidra li l-effikaċja ta' kontraċezzjoni ta' Seasonique intweriet b'mod adegwat. Is-CHMP ikkunsidra wkoll li x-

xejra ta' fsada assoċjata mal-użu ta' Seasonique la kkostitwixxiet kwistjoni ta' sigurtà, u lanqas fixklet l-effikaċja. Is-CHMP kien tal-opinjoni li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' Seasonique u ismijiet assoċjati huwa kkunsidrat bħala wieħed favorevoli.

Raġunijiet għal opinjoni pożittiva

Billi,

- Il-Kumitat ikkunsidra n-notifikazzjoni tar-referenza attivata minn Franza skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE. Il-Ġermanja kkunsidrat li l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tikkostitwixxi riskju potenzjali serju għas-saħħa tal-pubbliku.
- Il-Kumitat irreveda d-dejta kollha sottomessa mill-applikant f'appoġġ tal-effikaċja ta' Seasonique u ismijiet assoċjati f'kontraċezzjoni orali bħala kors estiż.
- Il-Kumitat huwa tal-opinjoni li d-dejta disponibbli tappoġġja l-effikaċja ta' Seasonique u ismijiet assoċjati bħala kors estiż ta' kontraċettiv orali kkombinat eżistenti.
- Il-Kumitat huwa wkoll tal-opinjoni li x-xejra ta' fsada assoċjata mal-użu ta' Seasonique u ismijiet assoċjati la tikkostitwixxi kwistjoni ta' sigurtà u lanqas tfixxkel l-effikaċja ta' kontraċezzjoni, u li informazzjoni adegwata tiġi inkluża fl-informazzjoni tal-prodott proposta fir-rigward ta' dan.

is-CHMP irrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għal liema s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, tikkettar u fuljett ta' tagħrif jibqgħu skont il-verżjonijiet finali miksubin waqt il-proċedura tal-grupp ta' Koordinazzjoni kif imsemmi f'Anness III għal Seasonique u ismijiet assoċjati (ara Anness I).