

Bijlage II

***Wetenschappelijke conclusies en redenen voor het positieve advies,
opgesteld door het Europees Geneesmiddelenbureau***

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Seasonique en verwante namen (zie bijlage I)

Seasonique is een oraal anticonceptivum voor een 91-daags verlengd regime bestaande uit een vastedosiscombinatie van levonorgestrel 150 µg/ethinyloestradiol 30 µg gedurende 84 dagen gevolgd door ethinyloestradiol 10 µg filmomhulde tabletten gedurende 7 dagen. Levonorgestrel (LGN) is een progestageen waarvan bekend is dat het de ovulatie remt, terwijl het laaggedoseerde ethinyloestradiol (EE), een oestrogeen, zorgt voor controle over ovariële folliculaire suppressie en stabiliteit verleent aan het endometrium om doorbraakbloedingen tot een minimum te beperken. Vanwege het lage oestrogeengehalte behoort het preparaat tot de zogeheten laaggedoseerde gecombineerde orale anticonceptiva (COC's).

Beide werkzame stoffen zijn al goedgekeurd in deze combinatie, in deze dosering en in een lagere dosering (LGN 100 µg/ EE 20 µg). Seasonique is in een aantal landen buiten de Europese Unie (EU) goedgekeurd.

De gedecentraliseerde aanvraag voor een handelsvergunning werd ingediend krachtens artikel 28(3) van Richtlijn 2001/83/EC in overeenstemming met artikel 10b van Richtlijn 2001/83/EC. De voorgestelde indicatie voor Seasonique was 'orale anticonceptie'.

Tijdens de gedecentraliseerde procedure was de bezwaar aantekende lidstaat (OMS) van mening dat de anticonceptieve werkzaamheid van Seasonique niet voldoende was aangetoond. Aangezien bij het hoofdonderzoek PSE-301 via de klassieke Poisson-methode voor het 95% BI van de totale Pearl Index (PI) puntschatting voor Seasonique bij vrouwen van 18-35 jaar (puntschatting 0,76, 95% BI van 0,16 – 2,22) geen adequate precisie werd bereikt, presenteerde de aanvrager aanvullende analyses met behulp van een bootstrap-methode voor berekening van het 95% BI. Met deze (post-hoc gekozen) methode zou adequate precisie met betrekking tot de voorschriften voor hormonale anticonceptiemethodes in het richtsnoer van het CHMP voor klinisch onderzoek naar steroïde anticonceptiva bij vrouwen (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev. 1) net worden bereikt (afhankelijk van de specifieke bootstrap-simulatie) met een puntschatting van 0,76 en een 95 % BI van (0,0 – 1,76).

Daarnaast was de OMS van mening dat het bloedingspatroon niet gunstig is en een potentiële invloed op de therapietrouw en de anticonceptieve werkzaamheid niet kon worden uitgesloten.

De gedecentraliseerde procedure werd afgesloten op dag 210, waarbij het merendeel van de betrokken lidstaten (CMS) het eens was met de conclusies van het beoordelingsrapport van de rapporterende lidstaat (RMS), behalve Duitsland, dat wees op een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid. Er werd derhalve een verwijzing in gang gezet bij de CMD(h). Verdere analyses inclusief beide armen (DP3-84/30 (hogere dosis EE dan Seasonique in de laatste 7 dagen van de cyclus) en DP3-84/10 (Seasonique)) van het hoofdonderzoek PSE-301 en het ondersteunende onderzoek PSE-302 leverden, ondanks de toename in steekproefomvang, geen betrouwbaardere schatting van de anticonceptieve werkzaamheid van Seasonique op en resulteerden in een hogere PI van 1,67 (95% BI 0,91 – 2,80). Zodoende kon de voornaamste bedenking van Duitsland niet worden weggenomen tijdens de CMD(h)-verwijzing en de kwestie werd derhalve verwezen naar het CHMP.

Kritische beoordeling

Het klinische ontwikkelingsprogramma voor Seasonique omvatte twee fase III gerandomiseerde klinische proeven, het hoofdonderzoek PSE-301 en een ondersteunend onderzoek, PSE-302 (specifiek opgezet om resultaten van endometriumbiopsie te beoordelen), die werden uitgevoerd in de Verenigde Staten.

Anticonceptieve werkzaamheid

Bij het hoofdonderzoek PSE-301 werden 3 zwangerschappen waargenomen voor Seasonique in 1.578 91-daagse cycli bij 621 vrouwen van 18-35 jaar oud, wat resulteerde in een totale PI van 0,76 met een 95% BI van 0,16 – 2,22 bij gebruik van het Poisson-model. Zoals vermeld presenteerde de aanvrager tijdens de DCP aanvullende analyses met de bootstrap-methode waardoor voor anticonceptiemethodes adequate precisie werd bereikt zoals aangetoond door het 95 % BI: 0,0 – 1,76, er werd echter bezorgdheid geuit over de eigenschappen m.b.t. de dekkingswaarschijnlijkheid van deze post-hocanalyse. Het CHMP verzocht de Werkgroep Biostatistiek (BSWP) om advies over de validiteit van deze methode in het onderhavige geval.

Het CHMP ondersteunde het standpunt van de BSWP, die van mening was dat de bootstrap-methode over het algemeen ongeschikt is voor het berekenen van betrouwbaarheidsintervallen voor een PI; des te meer in dit voorbeeld waarbij deze niet vooraf was gespecificeerd, en pas werd toegepast nadat negatieve resultaten werden waargenomen voor de conventionele analyse. De met de Poisson-methode berekende PI werd daarom aanvaardbaar geacht, hierbij in aanmerking nemend dat het verlengde regime bij Seasonique slechts een geringe wijziging van een bestaand product betreft.

Sterker nog, de hormonale combinatie van LNG 150 µg/ EE 30 µg is in de EU als anticonceptivum goedgekeurd al meer dan 35 jaar goedgekeurd en de werkzaamheid ervan is goed gedocumenteerd.

Bovendien voerde de aanvrager een niet-vergelijkend farmacodynamisch (PD) onderzoek DR-105-101 uit tijdens één verlengde cyclus van 91 dagen (84 dagen met LNG/EE, gevolgd door 7 dagen met alleen EE). Voor de analyse werd deze periode opgesplitst in twee 28-daagse periodes en een 35-daagse periode. Tijdens de tweede 28-daagse periode vond ovulatie plaats bij twee proefpersonen (5,71% van de vrouwen), van wie er één ook ovuleerde in de derde periode, wat resulteerde in een totaal ovariële activiteitswaarde van 2,86 (95% BI: 0,78 -7,22) gedurende een periode van 91 dagen. Het ontbreken van een vergelijkingsarm werd als gerechtvaardigd beschouwd gezien het feit dat het werkingsmechanisme van deze hormonale combinatie in deze dosis goed bekend is, dat de enige verschillen tussen Seasonique en bestaande combinatieproducten van LNG/EE bestaan uit respectievelijk de behandelingsduur (respectievelijk 84 dagen versus 21 dagen) en de toediening van 10µg EE tijdens de laatste 7 dagen van de cyclus in plaats van inlassing van een hormoonvrij interval (HVI). Daarnaast toonden verscheidene gepubliceerde farmacodynamische onderzoeken aan dat de mate van ovulatierepressie bij een kortere HVI toeneemt. De concentraties follikelstimulerend hormoon (FSH), luteïniserend hormoon (LH), oestradiol en inhibine B werden effectiever onderdrukt wanneer de duur van de HVI werd verkort van 7 dagen naar 3 of 4 dagen per 28-daagse behandelingscyclus (Willis, 2006). Deze sterkere suppressie werd ook aangetoond bij een regime van 24/4 drospirenon 3 mg/EE 2 µg in vergelijking met een standaard 21/7-regime (Klipping, 2008), voor het 24/4 orale regime met nomegestrolacetaat/17b-oestradiol in vergelijking met het 21/7-regime (Christin-Maitre, 2011), en voor een 23-daags regime van 0,075 mg gestodeen/20 µg EE in vergelijking met een 21-daags regime (Spona, 1996). Er is ook in de literatuur aangetoond dat het weglaten van het HFI

gepaard gaat met een betere remming van de ovariële activiteit. Bij een gepubliceerd onderzoek met 3 verschillende armen met gecombineerde orale anticonceptiva (COC's) werd gemeld dat bij met een continu 28-daags regime behandelde vrouwen sprake was van sterkere folliculaire suppressie dan bij vrouwen die aanvullend 5 dagen 10 µg EE kregen of een 7-daags HVI hadden (Schlaff, 2004). Bij een ander gepubliceerd farmacodynamisch onderzoek werd gemeld dat een continu COC-regime met levonorgestrel/EE en norgestimaat/EE resulteerde in een effectievere folliculaire suppressie dan hetzelfde COC-doseringsregime met een maandelijkse 7-daagse HVI (Birtch, 2006). Op basis van de resultaten van deze gepubliceerde klinische onderzoeken wordt verwacht dat Seasonique meer controle over de ovulatie heeft, wat vervolgens zou leiden tot een hogere anticonceptieve werkzaamheid in vergelijking met standaard 21/7-daagse LNG/EE-COC's. Daarom werd een vergelijkend farmacodynamisch onderzoek met standaard 21/7-daagse LNG/EE-COC's niet verplicht geacht.

Bovendien worden standaard 21-daagse COC's die LGN 150 µg/ EE 30 µg bevatten algemeen gebruikt en kan, volgens de betreffende productinformatie in sommige lidstaten, de cyclus worden verlengd tot 2 maanden, zonder HVI. Derhalve wordt het ontbreken van een HFI niet geacht de anticonceptieve werkzaamheid te verminderen en was het CHMP van mening dat de goed gedocumenteerde anticonceptieve werkzaamheid bij gebruik van de 28-daagse combinatie van LGN 150 µg/ EE 30 µg naar het Seasonique-regime kan worden geëxtrapoleerd.

De bij klinische proeven met Seasonique verkregen resultaten worden verder ondersteund door post-marketinggegevens. Via gegevens van buiten de EU (vanaf de eerste goedkeuring in 2006 tot december 2013, bij een geschatte blootstelling van 385.901 vrouwen) werden slechts 10 zwangerschappen gemeld, wat resulteerde in een zwangerschapsmeldingspercentage van 0,0026 %.

Daarnaast bleek uit een 1 jaar durend retrospectief onderzoek bij vrouwen van 15 tot 40 jaar oud dat gemelde zwangerschapspercentages lager waren bij OC met verlengd regime (84/7) dan bij 'standaard' regimes (21/7 en 24/4). Bij dit onderzoek werden 52.664 vrouwen (gemiddelde leeftijd 27,3 jaar) opgenomen in de 84/7 vs. 21/7 analyse (n=26.332 in beide groepen) en 50.694 (gemiddelde leeftijd, 27,8 jaar) in de 84/7 vs. 24/4 analyse (n=25.347 in beide groepen). Het zwangerschapspercentage na 1 jaar was statistisch significant lager bij het 84/7-regime in vergelijking met het 21/7- (4,4% vs. 7,3%; $p < 0,0001$) en met het 24/4- (4,4% vs. 6,9%, $p < 0,0001$) regime. Statistisch significant hogere zwangerschapspercentages bij 21/7- en 24/4-regimes in vergelijking met het 84/7-regime ($p < 0,0001$) werden ook waargenomen in de 2- en 3-jaars cohorten (Howard 2014). Sommige CHMP-leden waren van mening dat deze publicatie niet aanvaardbaar is als bewijs van anticonceptieve werkzaamheid van regimes met verlengde cyclus aangezien dit type onderzoek vatbaar is voor diverse soorten verstoringen (gebruiksduur van de verschillende COC's, intentie van zwangerschap, gebruik om andere redenen dan anticonceptie). Ondanks deze beperkingen ondersteunt deze publicatie in elk geval geen verminderde anticonceptieve werkzaamheid in verband met het 84/7-regime.

Opgemerkt dient te worden dat gecombineerde analyses inclusief beide armen (DP3-84/30 (hogere dosis EE dan Seasonique in de laatste 7 dagen van de cyclus) en DP3-84/10 (Seasonique-regime)) van hoofdonderzoek PSE-301 en ondersteunend PSE-302 resulteerden in een hogere PI van 1,67 (95% BI 0,91 – 2,80). In de DP3-84/30-arm van onderzoek PSE-301 kon echter, voor 3 van de 9 zwangerschappen die in de analyse waren opgenomen als 'on-treatment' (met behandeling), geen geneesmiddelverantwoording worden uitgevoerd; sterker nog, op basis van de beschikbare gegevens zouden deze zwangerschappen kunnen worden beschouwd als 'off-treatment' (zonder behandeling). Onderzoek PSE-302 omvatte een beperkt aantal blootstellingscycli en was niet opgezet voor PI-

evaluatie. Om deze redenen achtte het CHMP deze hogere PI niet relevant bij de beoordeling van de werkzaamheid van Seasonique.

Samenvattend wordt, hoewel het PD-onderzoek geen vergelijkingsarm omvatte, op basis van uitgebreide resultaten van gepubliceerde klinische onderzoeken en in aanmerking nemend dat het verlengde regime bij Seasonique een kleine wijziging t.o.v. bestaande producten betreft, verwacht dat Seasonique meer controle over de ovulatie heeft in vergelijking met de bestaande LNG/EE-combinatieproducten waarvoor de werkzaamheid goed gedocumenteerd is. Uit PD-gegevens bleek dat de ovariële remmende werkzaamheid van Seasonique binnen het bereik ligt van dat waargenomen voor andere goedgekeurde gecombineerde hormonale anticonceptiva. Bovendien was het in het klinische fase-III-onderzoek waargenomen zwangerschapspercentage relatief laag ($PI < 1$) en werd geen singaal van verminderde werkzaamheid gedetecteerd bij de ruime ervaring die na het in de handel brengen was opgedaan. Derhalve achtte het CHMP de werkzaamheid van Seasonique afdoende aangetoond.

Bloedingspatroon

In onderzoek PSE 302 werd het bloedingspatroon bij gebruik van Seasonique vergeleken met dat van het standaardregime met 21/7-daagse cyclus (Nordette, LGN 150 µg/ EE 30 µg en 7-daags HVI). Hoewel, op basis van vrouwen die één jaar behandeling afmaakten, stopzetting vanwege ongewenste voorvallen van bloedingen/lichte doorbraakbloedingen in de Seasonique-groep (7,4%) vaker voorkwam dan in de comparatorgroep (1,1%), was het gemiddelde totale aantal dagen met bloedingen/spotting (waaronder gepland en ongepland) per patiëntenmaand vergelijkbaar, d.w.z. 4,4 dagen voor zowel Seasonique als de comparator. Daarom werd de aanvrager gevraagd om aanvullende analyses uit te voeren naar het bloedingspatroon op basis van drie extrapolatieregels, om hierin vrouwen op te nemen die voortijdig met de behandeling waren gestopt en om die gegevens te extrapoleren naar de totale geplande onderzoeksduur van PSE-302 van één jaar.

Het totale aantal dagen met bloedingen/spotting binnen de geplande onderzoeksduur van 1 jaar was hoger voor de Seasonique-groep dan voor de comparatorgroep (gemiddeld 61-62 vs. 55-56 afhankelijk van de extrapolatieregel). Zoals verwacht, was vanwege het verlengde regime het totale aantal geplande bloedingen/spottings binnen de geplande onderzoeksduur 3 keer zo laag voor Seasonique als voor het vergelijkingsmiddel (gemiddeld 11 vs. 33). Daarentegen was het totale aantal ongeplande bloedingen/spottingsdagen twee keer zo hoog voor Seasonique als voor de comparator (gemiddeld 53 vs. 24).

Een vergelijkbaar aantal patiënten meldde ongeplande bloedingen van elke ernst: 64 (80,0%) en 69 (78,4%) voor lichte bloedingen, 42 (52,5%) en 42 (47,7%) voor matige bloedingen en 14 (17,5%) en 13 (14,8%) voor zware bloedingen, respectievelijk voor de Seasonique- en voor de comparatorgroep.

In lijn met deze bevindingen toonden de laboratoriumresultaten aan dat het profiel van ongeplande bloedingen/spottings bij gebruik van Seasonique niet leidde tot klinisch significante veranderingen.

De totale therapietrouw voor alle behandelde patiënten was $\geq 97\%$ in het hoofdonderzoek en $\geq 98\%$ in het ondersteunende onderzoek. Vergelijkbare stakingspercentages werden waargenomen in onderzoek PSE-302 voor de Seasonique-groep (51,6%) en voor de comparatorgroep (49,5%). Vergelijkbare stakingspercentages, inclusief stopzetting vanwege ongewenste voorvallen, werden tevens waargenomen in een open label, gerandomiseerd fase-II-onderzoek waarin Seasonique

(34,5%) bij 265 vrouwen gedurende 8 maanden werd vergeleken met twee 28-daagse OC (35,2% en 39,1%).

Concluderend kan worden gesteld dat, zoals blijkt uit onderzoek PSE-302, het totale aantal bloedings-/spottingsdagen hoger was voor Seasonique dan voor de comparator, Nordette. Het toegenomen aantal ongeplande bloedings-/spottingsdagen met Seasonique leek geen effect te hebben op de therapietrouw in vergelijking met andere 21/7-daagse OC. Dit werd verder ondersteund door het ontbreken van anemie of klinisch belangrijke veranderingen in de laboratoriumresultaten in vergelijking met de 21/7-daagse COC. Daarom was het CHMP van mening dat het bloedingspatroon bij gebruik van Seasonique noch een veiligheidsprobleem vormt voor vrouwen noch de anticonceptieve werkzaamheid vermindert en dat wat dit betreft adequate informatie al in de voorgestelde productinformatie is opgenomen.

Risicobeheerplan

Er werd een risicobeheerplan ingediend en overeengekomen tijdens de voorafgaande gedecentraliseerde procedure m.b.t. Seasonique. Er werden geen aanvullende wijzigingen aangebracht door het CHMP.

Algehele baten-risicoverhouding

Na beoordeling van alle door de aanvrager ingediende gegevens en de mening van de BSWP was het CHMP van mening dat de anticonceptieve werkzaamheid van Seasonique afdoende was aangetoond. Het CHMP was ook van mening dat het bloedingspatroon in verband met het gebruik van Seasonique noch een veiligheidsprobleem vormde, noch de werkzaamheid verminderde. Het CHMP was van mening dat de baten/risicobalans van Seasonique en verwante namen gunstig is.

Redenen voor een positief advies

Overwegende dat

- het Comité de kennisgeving van de verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG, die door Frankrijk in gang werd gezet in aanmerking heeft genomen; < eft genomen; Duitsland van oordeel was dat het verlenen van de handelsvergunning een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid vormt;
- het Comité alle door de aanvrager ingediende gegevens ter ondersteuning van de werkzaamheid van Seasonique en verwante namen bij orale anticonceptie als verlengd regime heeft bestudeerd;
- het Comité van mening is dat de werkzaamheid van Seasonique en verwante namen als verlengd regime van een bestaand gecombineerd oraal anticonceptivum door de beschikbare gegevens wordt ondersteund;
- het Comité ook van mening is dat het bloedingspatroon in verband met het gebruik van Seasonique en verwante namen noch een veiligheidsprobleem vormt, noch de anticonceptieve

werkzaamheid vermindert, en dat wat dit betreft adequate informatie in de voorgestelde productinformatie is opgenomen;

heeft het CHMP aanbevolen de handelsvergunning(en) te verlenen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter blijve zoals de definitieve versies die zijn overeengekomen tijdens de procedure van de Coördinatiegroep als vermeld in bijlage III voor Seasonique en verwante namen (zie bijlage I).