

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do wydania pozytywnej opinii przedstawione przez Europejską Agencję Leków

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktu Seasonique i nazw produktów związanych (patrz aneks I)

Seasonique jest doustnym środkiem antykoncepcyjnym o 91-dniowym schemacie rozszerzonym, który jest preparatem złożonym zawierającym stałą dawkę 150 µg lewonorgestrelu i 30 µg etynyloestradiolu do stosowania przez 84 dni, a następnie 10 µg etynyloestradiolu w postaci tabletek powlekanych do stosowania przez 7 dni. Lewonorgestrel (LGN) jest progestagenem hamującym owulację, natomiast etynyloestradiol (EE) w niskiej dawce to estrogen, który zapewnia kontrolę nad hamowaniem rozwoju pęcherzyków Graafa i zapewnia stabilność endometrium w celu zminimalizowania krwawienia w trakcie cyklu. Ze względu na niewielką zawartość estrogenu produkt należy do tak zwanych niskodawkowych doustnych dwuskładnikowych środków antykoncepcyjnych (ang. *combined oral contraceptives*, COC).

Kombinacja obu substancji czynnych została już zatwierdzona w podanych dawkach i w niższych dawkach (LGN 100 µg/EE 20 µg). Produkt Seasonique jest dopuszczony do obrotu w niektórych krajach nienależących do Unii Europejskiej (UE).

Wniosek o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze zdecentralizowanej został przedłożony na mocy art. 28 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE, zgodnie z art. 10b dyrektywy 2001/83/WE. Proponowane wskazanie do stosowania produktu Seasonique to „doustna antykoncepcja”.

Podczas procedury zdecentralizowanej sprzeciwiające się państwo członkowskie było zdania, że skuteczność antykoncepcyjna produktu Seasonique nie została wykazana w wystarczający sposób. Ponieważ w badaniu głównym PSE-301 z użyciem klasycznego rozkładu Poissona nie udało się uzyskać odpowiedniej dokładności dla 95% przedziału ufności dla estymacji punktowej opartej na całkowitej wartości wskaźnika Pearl (PI) dla produktu Seasonique stosowanego u kobiet w wieku od 18 do 35 lat (estymacja punktowa 0,76, z 95% przedziałem ufności wynoszącym od 0,16 do 2,22), wnioskodawca przedstawił dodatkowe analizy z użyciem metody bootstrap w celu obliczenia 95-procentowego przedziału ufności. Ta dobrana post-hoc metoda pozwoliła ledwie uzyskać wymaganą dla hormonalnych środków antykoncepcyjnych, zgodną z wytycznymi CHMP dotyczącymi badań klinicznych z zastosowaniem steroidowych środków antykoncepcyjnych u kobiet (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev. 1) dokładność, i to po zastosowaniu odpowiedniej symulacji wykonanej metodą bootstrap, uzyskując estymację punktową 0,76 i 95-procentowy przedział ufności (0,0–1,76).

Sprzeciwiające się państwo członkowskie uznało ponadto, że schemat krwawień jest niekorzystny i że nie można wykluczyć potencjalnego wpływu na zgodność terapii oraz skuteczność antykoncepcyjną.

Procedurę zdecentralizowaną zakończono w 210. dniu, przy czym większość zainteresowanych państw członkowskich zgodziła się z wnioskami referencyjnego państwa członkowskiego, z wyjątkiem Niemiec, które zgłosiły potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego. W związku z tym wszczęto procedurę arbitrażową prowadzoną przez CMDh. Dalsze analizy obejmujące obie grupy badania głównego PSE-301 i badania uzupełniającego PSE-302 (grupa DP3-84/30 z wyższą dawką EE przez ostatnie 7 dni cyklu w porównaniu z Seasonique) i grupa DP3-84/10 (Seasonique) nie dostarczyły wiarygodniejszej oceny skuteczności antykoncepcyjnej produktu Seasonique pomimo wzrostu liczności próby i uzyskania wyższego wskaźnika PI wynoszącego 1,67 (95-procentowy przedział

ufności: 0,91–2,80). W trakcie procedury arbitrażowej CMDh nie udało się oddalić głównych zastrzeżeń Niemiec, skutkiem czego sprawę poddano arbitrażowi CHMP.

Analiza krytyczna

Program kliniczny opracowywania produktu Seasonique obejmował dwa zrandomizowane badania kliniczne fazy III, badanie główne PSE-301 oraz badanie uzupełniające PSE-302, zaprojektowane specjalnie w celu oceny wyników biopsji endometrium, które przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych.

Skuteczność środka antykoncepcyjnego

W badaniu głównym PSE-301 z zastosowaniem produktu Seasonique odnotowano 3 ciąże na 1578 91-dniowych cyklach u 621 kobiet w wieku od 18 do 35 lat, w wyniku czego całkowita wartość wskaźnika PI wyniosła 0,76, z 95-procentowym ufnością od 0,16 do 2,22 (model rozkładu Poissona). Jak już wspomniano, wnioskodawca w trakcie procedury zdecentralizowanej (DCP) przedstawił dodatkową analizę wykonaną metodą bootstrap, dzięki której uzyskano wymaganą dla hormonalnych środków antykoncepcyjnych dokładność (95-procentowy przedział ufności: 0,0–1,76), jednak zgłoszono zastrzeżenia odnośnie do tej analizy post-hoc dotyczące prawdopodobieństwa rozszerzenia. CHMP zwrócił się o poradę do grupy roboczej ds. biostatystyki (ang. *Biostatistics Working Party*, BSWP), prosząc o sprawdzenie poprawności tej metody w omawianym przypadku.

CHMP poparł stanowisko BSWP, która uznała, że metoda bootstrap jest zazwyczaj nieodpowiednia do obliczania przedziałów ufności wskaźnika PI, a w szczególności w tym przykładzie, gdzie nie została wstępnie ustalona i zastosowano ją dopiero po uzyskaniu nieprzychylnych wyników w bardziej konwencjonalnej analizie. W związku z powyższym wskaźnik PI obliczony z użyciem rozkładu Poissona uznano za dopuszczalny, biorąc pod uwagę, że rozszerzony schemat stosowania produktu Seasonique stanowi jedynie niewielką zmianę dotyczącą istniejącego produktu.

Kombinacja hormonalna LNG 150 µg/EE 30 µg jest zatwierdzona w UE jako metoda antykoncepcji od ponad 35 lat i jej skuteczność została dobrze udokumentowana.

Ponadto wnioskodawca przeprowadził nieporównawcze badanie farmakodynamiczne (PD) DR-105-101 w czasie trwania jednego rozszerzonego cyklu 91-dniowego (84 dni LNG/EE, a następnie 7 dni EE). Na potrzeby analizy okres ten został podzielony na dwa okresy: 28-dniowy i 35-dniowy. Owulacja wystąpiła u dwóch uczestniczek (5,71% kobiet) w drugim okresie 28-dniowym, u jednej z nich także w trzecim okresie, co przełożyło się na całkowity wskaźnik aktywności jajników wynoszący 2,86 (95-procentowy przedział ufności: 0,78–7,22) przez okres 91 dni. Brak grupy porównawczej uznano za uzasadniony, biorąc pod uwagę, że mechanizm działania tej kombinacji hormonalnej w wymienionej dawce został dobrze poznany, a jedyną różnicę pomiędzy produktem Seasonique a istniejącą kombinacją produktów LNG/EE stanowi czas trwania leczenia (odpowiednio 84 dni i 21 dni) oraz odpowiednio podawanie 10 µg EE przez ostatnich 7 dni cyklu zamiast zastosowania okresu bez hormonów (ang. *hormone free interval*, HFI). Dodatkowo kilka opublikowanych badań farmakodynamicznych wykazało, że stopień hamowania owulacji zwiększa się wraz ze skróceniem HFI. Wydzielanie hormonu folikulotropowego (FSH), hormonu luteinizującego (LH), estradiolu oraz inhibiny B było skuteczniej hamowane w przypadku, gdy HFI został skrócony z 7 dni do 3 lub 4 dni na każdy 28-dniowy cykl leczenia (Willis, 2006). Wyraźne hamowanie wykazano również w przypadku stosowania kombinacji drospirenon 3 mg/EE 2 µg w schemacie 24/4 w porównaniu ze standardowym schematem 21/7 (Klipping, 2008), kombinacji doustnego octanu

nomegestrolu/17b-estradolu w schemacie 24/4 w porównaniu ze schematem 21/7 (Christin-Maitre, 2011) oraz kombinacji gestodenu 0,075 mg/EE 20 µg w schemacie 23-dniowym w porównaniu ze schematem 21-dniowym (Spona, 1996). W piśmiennictwie wykazano również, że eliminacja HFI jest związana z lepszym hamowaniem aktywności jajników. Opublikowane badanie obejmujące 3 różne grupy stosowania COC wykazało, że u kobiet leczonych w stałym 28-dniowym schemacie wystąpiło wyraźniejsze hamowanie rozwoju pęcherzyków Graafa w porównaniu z kobietami przyjmującymi suplement w postaci 10 µg EE przez 5 dni lub poddany 7-dniowemu HFI (Schlaff, 2004). Inne opublikowane badanie farmakodynamiczne wykazało większą skuteczność stałego schematu stosowania COC (lewonorgestrel/EE i norgestymat/EE) w hamowaniu rozwoju pęcherzyków Graafa w porównaniu z tym samym schematem dawkowania COC z zastosowaniem 7-dniowych HFI co miesiąc (Birtch, 2006). Na podstawie wyników z tych opublikowanych badań klinicznych oczekuje się, że produkt Seasonique wykazuje większą kontrolę nad owulacją, co z kolei prowadzi do większej skuteczności antykoncepcyjnej w porównaniu ze standardowymi COC z LNG/EE stosowanymi w schemacie 21/7. W związku z tym nie jest obowiązkowe przeprowadzenie farmakodynamicznego badania porównawczego z zastosowaniem standardowych COC z LNG/EE stosowanych w schemacie 21/7.

Ponadto standardowe COC stosowane w schemacie 21/7, zawierające 150 µg LNG/30 µg EE, są powszechnie używane i, zgodnie z informacją o produkcie dla poszczególnych produktów obowiązującą niektórych państw członkowskich, cykl może zostać wydłużony do 2 miesięcy, bez HFI. W związku z tym nie uważa się, że nieobecność HFI zmniejsza skuteczność antykoncepcyjną i CHMP uznał, że dobrze udokumentowaną skuteczność antykoncepcyjną kombinacji 150 µg LNG/30 µg EE, stosowanej w schemacie 28-dniowym, można ekstrapolować na schemat przyjmowania produktu Seasonique.

Wyniki uzyskane w badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Seasonique zostały potwierdzone danymi uzyskanymi po wprowadzeniu produktu do obrotu. Dane spoza obszaru UE zebrane w okresie od uzyskania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w 2006 r. do grudnia 2013 r. wskazują, że przy szacowanym narażeniu wynoszącym 385 901 kobietolat zgłoszono tylko 10 ciąż, skutkującą zgłaszaną częstością występowania ciąży o wartości 0,0026%.

Ponadto trwające jeden rok badanie retrospektywne kobiet w wieku od 15 do 40 lat wykazało, że zgłaszana częstość występowania ciąży była mniejsza w przypadku stosowania doustnego środka antykoncepcyjnego o rozszerzonym schemacie cyklu (84/7) w porównaniu ze schematami „standardowymi” (21/7 i 24/4). Badanie to obejmowało 52 664 kobiety (średnia wieku: 27,3) stosujące antykoncepcję w schemacie 84/7 i 21/7 (n=26 332 w obu grupach) i 50 694 kobiety (średnia wieku: 27,8) stosujące antykoncepcję w schemacie 84/7 i 24/4 (n=25 347 w obu grupach). Częstość występowania ciąży w ciągu jednego roku była istotnie statystycznie mniejsza w przypadku stosowania schematu 84/7 w porównaniu ze schematem 21/7 (odpowiednio 4,4% i 7,3%; $p < 0,0001$) i schematem 24/4 (odpowiednio 4,4% i 6,9%, $p < 0,0001$). Istotną statystycznie większą częstość występowania ciąży w czasie stosowania schematów 21/7 i 24/4 w porównaniu ze schematem 84/7 ($p < 0,0001$) zaobserwowano w kohortach 2- i 3-letnich (Howard i wsp., 2014). Niektórzy członkowie CHMP uznali, że publikacja zawierająca te dane nie może stanowić dowodu skuteczności środka antykoncepcyjnego stosowanego w rozszerzonych schematach cykli, ponieważ w tego typu badaniach mogą występować różnego rodzaju czynniki zakłócające (czas stosowania różnych COC, zamiar zajścia w ciążę, przyjmowanie z powodów innych niż antykoncepcja). Jednakże pomimo wspomnianych ograniczeń publikacja ta przynajmniej nie potwierdza obniżonej skuteczności antykoncepcyjnej związanej ze stosowaniem schematu 84/7.

Warto odnotować, że w połączonych analizach obejmujących obie grupy badania głównego PSE-301 i badania uzupełniającego PSE-302 (grupa DP3-84/30 z wyższą dawką EE przez ostatnie 7 dni cyklu w

porównaniu z produktem Seasonique) i grupa DP3-84/10 (o schemacie przyjmowania produktu Seasonique)) uzyskano wyższy wskaźnik PI wynoszący 1,67 (95-procentowy przedział ufności: 0,91–2,80). Jednak w grupie DP3-84/30 badania PSE-301 w przypadku 3 z 9 cięż włączonych do analizy jako „poddane leczeniu” nie można było zmierzyć skuteczności leku i w oparciu o dostępne dane cięż te można uznać jako „nie poddane leczeniu”. Badanie PSE-302 obejmowało ograniczoną liczbę cykli narażenia i nie można było w nim dokonać oceny wskaźnika PI. Z tych powodów CHMP nie uznał większego wskaźnika PI za istotny element oceny skuteczności produktu Seasonique.

Podsumowując, mimo że badanie farmakodynamiczne nie obejmowało grupy porównawczej, w oparciu o obszerne wyniki z opublikowanych badań klinicznych i biorąc pod uwagę fakt, iż rozszerzony schemat stosowania produktu Seasonique stanowi niewielką zmianę w porównaniu z istniejącymi produktami, oczekuje się, że produkt Seasonique będzie wykazywał większą kontrolę nad owulacją w porównaniu z istniejącą kombinacją LNG/EE, w przypadku której skuteczność została dobrze udokumentowana. Dane z badania farmakodynamicznego wykazały, że skuteczność produktu Seasonique w hamowaniu aktywności jajników mieści się w przedziale skuteczności zaobserwowanej w przypadku innych zatwierdzonych dwuskładnikowych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Ponadto częstość wystąpienia ciąży obserwowana w badaniu klinicznym fazy III była stosunkowo mała ($PI < 1$) i nie wykryto sygnałów zmniejszonej skuteczności w oparciu o szeroki zakres wiedzy uzyskanej po wprowadzeniu produktu do obrotu. Dlatego CHMP uznał, że skuteczność produktu Seasonique została wykazana w wystarczający sposób.

Schemat krwawień

W badaniu PSE 302 porównano schemat krwawienia w przypadku stosowania produktu Seasonique ze standardowym schematem cyklu 21/7 dni (Nordette, LGN 150 µg/EE 30 µg EE, 7-dniowy HFI). Jednak w oparciu o dane uzyskane u kobiet, które ukończyły roczne leczenie, przerwanie leczenia ze względu na zdarzenia niepożądane w postaci krwawienia/plamienia było znacznie częstsze w grupie przyjmującej produkt Seasonique (7,4%) niż w grupie przyjmującej produkt porównawczy (1,1%), a całkowita średnia liczba dni, w których wystąpiło krwawienie/plamienie (w tym planowe i nieplanowe), wynosiła 4,4 dnia na jedną pacjentkę miesięcznie zarówno w przypadku produktu Seasonique, jak i produktu porównawczego. W związku z tym wnioskodawca został poproszony o przeprowadzenie dodatkowych analiz schematu krwawienia w oparciu o trzy zasady ekstrapolacji w celu uwzględnienia kobiet, które przedwcześnie przerwały stosowanie produktu oraz celem ekstrapolacji tych danych na całkowity planowany czas trwania badania PSE-302 wynoszący jeden rok.

Całkowita liczba dni, w których wystąpiło krwawienie/plamienie, w ramach planowanego czasu trwania badania wynoszącego 1 rok była wyższa w grupie przyjmującej produkt Seasonique niż w grupie, której podawano produkt porównawczy (średnia liczba wynosiła odpowiednio 61–62 i 55–56, zależnie od zasady ekstrapolacji). Zgodnie z oczekiwaniami, ze względu na przedłużony schemat podawania, całkowita liczba planowych krwawień/plamień w ramach planowanego czasu trwania badania była trzykrotnie niższa w przypadku stosowania produktu Seasonique niż w przypadku produktu porównawczego (średnia liczba wynosiła odpowiednio 11 i 33). Natomiast całkowita liczba dni występowania nieplanowego krwawienia/plamienia była dwa razy wyższa w przypadku stosowania produktu Seasonique niż w przypadku produktu porównawczego (średnia liczba wynosiła odpowiednio 53 i 24).

Nieplanowe krwawienia o różnym stopniu nasilenia zgłosiła podobna liczba pacjentek: krwawienia o małym nasileniu – 64 (80,0%) i 69 (78,4%), krwawienia o umiarkowanym nasileniu – 42 (52,5%) i 42

(47,7%) oraz krwawienia o dużym nasileniu – 14 (17,5%) i 13 (14,8%), odpowiednio dla grup przyjmujących produkt Seasonique i produkt porównawczy.

Wyniki badań laboratoryjnych potwierdziły poprawność powyższych danych, wykazując, iż profil nieplanowego krwawienia/plamienia w przypadku stosowania produktu Seasonique nie doprowadził do klinicznie istotnych zmian.

Całkowita zgodność z wymaganiami terapii w przypadku pacjentek stosujących ten produkt wynosiła $\geq 97\%$ w badaniu głównym i $\geq 98\%$ w badaniu uzupełniającym. W przypadku badania PSE-302 zaobserwowano porównywalny odsetek pacjentek, które wycofały się z udziału w badaniu zarówno z grupy przyjmującej produkt Seasonique (51,6%), jak i z grupy, której podawano produkt porównawczy (49,5%). Porównywalny odsetek pacjentek, które wycofały się z udziału w badaniu, w tym z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, zaobserwowano również w zrandomizowanym badaniu fazy II prowadzonym metodą próby otwartej, w którym porównywano produkt Seasonique (34,5%) z dwoma doustnymi środkami antykoncepcyjnymi o 28-dniowym schemacie podawania (35,2% i 39,1%) u 265 kobiet przez okres 8 miesięcy.

Podsumowując, jak wykazano w badaniu PSE-302, całkowita liczba dni, w których występowało krwawienie/plamienie, była większa w przypadku produktu Seasonique niż w przypadku produktu porównawczego Nordette. Większa liczba dni, w których występowało nieplanowe krwawienie/plamienie, wydawała się nie mieć wpływu na przestrzeganie zaleceń w przypadku stosowania produktu Seasonique w porównaniu z innymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi do stosowania w schemacie 21/7 dni. Fakt ten został dodatkowo poparty brakiem występowania anemii czy klinicznie istotnych zmian w wynikach laboratoryjnych w porównaniu z wynikami uzyskanymi w przypadku stosowania COC w schemacie 21/7 dni. W związku z tym CHMP uznał, że schemat krwawień w przypadku stosowania produktu Seasonique nie stanowi zagrożenia dla bezpieczeństwa kobiet ani nie obniża skuteczności antykoncepcyjnej produktu. Odpowiednie dane na ten temat znajdują się w proponowanych informacjach o produkcie.

Plan zarządzania ryzykiem

Podczas poprzedniej procedury zdecentralizowanej dotyczącej produktu Seasonique przedłożono i przyjęto plan zarządzania ryzykiem. CHMP nie wprowadził w nim żadnych dodatkowych zmian.

Ogólny stosunek korzyści do ryzyka

Po rozważeniu wszystkich danych dostarczonych przez wnioskodawcę oraz opinii grupy roboczej BSWP CHMP uznał, że skuteczność antykoncepcyjna produktu Seasonique została wykazana w wystarczający sposób. CHMP uznał również, że schemat krwawień związany ze stosowaniem produktu Seasonique nie stanowi kwestii bezpieczeństwa ani nie obniża skuteczności produktu. CHMP był zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Seasonique i nazw produktów związanych jest korzystny.

Podstawy wydania pozytywnej opinii

Zważywszy, że

- Komitet rozpatrzył powiadomienie o procedurze arbitrażowej wszczętej przez Francję na podstawie art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE; Niemcy uznały, że wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu stanowi potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego;
- Komitet dokonał oceny wszystkich danych przedłożonych przez wnioskodawcę w celu potwierdzenia skuteczności produktu Seasonique i nazw produktów związanych jako doustnych środków antykoncepcyjnych o rozszerzonym schemacie podawania;
- Komitet stwierdził, że dostępne dane potwierdzają skuteczność produktu Seasonique i nazw produktów związanych jako istniejących doustnych dwuskładnikowych środków antykoncepcyjnych o schemacie rozszerzonym;
- Komitet uznał również, że schemat krwawień występujących w przypadku stosowania produktu Seasonique i nazw produktów związanych nie stanowi kwestii bezpieczeństwa ani nie obniża skuteczności antykoncepcyjnej produktu. Odpowiednie informacje na ten temat znajdują się w proponowanych informacjach o produkcie,

CHMP zalecił przyznanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, przy czym charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta pozostają takie, jak końcowe wersje opracowane zgodnie z procedurą grupy koordynacyjnej, co opisano w aneksie III dla produktu Seasonique i nazw produktów związanych (patrz aneks I).