

Príloha II

***Vedecké závery a odôvodnenie pozitívneho stanoviska predložené
Európskou agentúrou pre lieky***

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Seasonique a súvisiace názvy (pozri prílohu I)

Seasonique je 91-denná perorálna antikoncepcia s predĺženým režimom pozostávajúca z kombinácie levonorgestrelu 150 µg/etinylestradiolu 30 µg v pevnej dávke, užívaná počas 84 dní, po ktorej nasledujú filmom obalené tablety etinylestradiolu 10 µg počas 7 dní. Levonorgestrel (LGN) je progestogén, o ktorom je známe, že inhibuje ovuláciu, zatiaľ čo estrogén etinylestradiol (EE) v nízkej dávke zabezpečuje kontrolu supresie ováriálnych folikulov a poskytujú stabilitu pre endometrium, aby sa minimalizovalo neočakávané krvácanie. Keďže prípravok má nízky obsah estrogénu, patrí k takzvanej nízкодávčkovej kombinovanej perorálnej antikoncepcii (COC).

Obidve účinné látky sú už povolené v tejto kombinácii, v tomto dávkovaní a v nižšom dávkovaní (LGN 100 µg/ EE 20 µg). Seasonique je povolený v niektorých krajinách mimo Európskej únie (EÚ).

Bola predložená žiadosť o decentralizované povolenie na uvedenie na trh podľa článku 28 ods. 3 smernice 2001/83/ES v súlade s článkom 10b smernice 2001/83/ES. Navrhnutá indikácia pre Seasonique bola „perorálna antikoncepcia“.

Počas decentralizovaného postupu namietajúci členský štát (OMS) zastával názor, že antikoncepcná účinnosť lieku Seasonique nebola dostatočne preukázaná. Keďže v hlavnej štúdii PSE-301 sa pomocou klasickej Poissonovej metódy nedosiahla dostatočná presnosť pre 95 % IS bodového odhadu celkového Pearllovho indexu (PI) pre Seasonique u žien vo veku od 18 do 35 rokov (bodový odhad 0,76; 95 % IS 0,16 – 2,22), žiadateľ predložil ďalšie analýzy s použitím metódy bootstrap na výpočet 95 % IS. Pomocou tejto metódy zvolenej post-hoc by sa dostatočná presnosť vzhľadom na požiadavky pre hormonálne antikoncepčné metódy v usmernení výboru CHMP ku klinickému výskumu steroidnej antikoncepcie u žien (EMA/CPMP/EWP/519/98 rev. znenie 1) dosiahla (v závislosti od špecifickej simulácie bootstrap) s bodovým odhadom 0,76 a 95 % IS (0,0 - 1,76).

Namietajúci členský štát okrem toho usúdil, že vzorec krvácania nie je priaznivý a nemôže sa vylúčiť potenciálny vplyv na dodržiavanie liečby a účinnosť antikoncepcie.

Decentralizovaný postup bol uzavretý na 210. deň, pričom väčšina dotknutých členských štátov (CMS) súhlasila so závermi referenčného členského štátu okrem Nemecka, ktoré vyslovilo potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie (PSRPH). Preto bola vec postúpená koordinačnej skupine CMDh. Ďalšie analýzy zahŕňajúce obidve ramená (DP3-84/30 (vyššia dávka EE ako v lieku Seasonique v posledných 7 dňoch cyklu) a DP3-84/10 (Seasonique)) v hlavnej štúdii PSE-301 a podpornej štúdii PSE-302 neposkytli spoľahlivejší odhad antikoncepcnej účinnosti lieku Seasonique napriek zvýšeniu veľkosti vzorky a viedli k vyššiemu PI 1,67 (95 % IS 0,91 - 2,80). Teda táto závažná výhrada, ktorú vyslovilo Nemecko, sa nemohla vyriešiť v rámci postúpenia veci koordinačnej skupine CMDh a záležitosť bola preto postúpená výboru CHMP.

Kritické hodnotenie

Klinický vývojový program pre Seasonique zahŕňal dve randomizované klinické skúšania fázy III, hlavnú štúdiu PSE-301 a podpornú štúdiu PSE-302, ktoré sa uskutočnili v Spojených štátoch a ich cieľom bolo vyhodnotiť výsledky endometriálnej biopsie.

Účinnosť antikoncepcie

V hlavnej štúdii PSE-301 sa zistili 3 gravidity pri užívaní lieku Seasonique v 1 578 91-denných cykloch u 621 žien vo veku od 18 do 35 rokov, čo viedlo k celkovému PI 0,76 s 95 % IS 0,16 – 2,22 pri použití Poissonovho modelu. Ako už bolo uvedené, žiadateľ predložil počas DCP ďalšiu analýzu s metódou bootstrap, pričom sa dosiahla dostatočná presnosť antikoncepčných metód, čo dokazuje 95 % IS: 0,0 – 1,76, boli však vznesené výhrady k pravdepodobnosti pokrytia v tejto post-hoc analýze. Výbor CHMP požiadal o radu pracovnú skupinu pre bioštatistiku (BSWP) ohľadom platnosti tejto metódy v aktuálnom prípade.

Výbor CHMP podporil stanovisko pracovnej skupiny BSWP, ktorá usúdila, že metóda bootstrap celkovo nie je vhodná na výpočet intervalov spoľahlivosti pre PI; platí to ešte viac v tomto prípade, ak nebola vopred špecifikovaná a použila sa až po dosiahnutí negatívnych výsledkov v konvenčnejšej analýze. PI vypočítaný Poissonovou metódou sa preto považoval za prijateľný vzhľadom na to, že predĺžený režim lieku Seasonique je len miernou úpravou existujúceho prípravku.

Hormonálna kombinácia LNG 150 µg/ EE 30 µg je v EÚ schválená ako antikoncepcia viac ako 35 rokov a jej účinnosť je náležite dokumentovaná.

Žiadateľ okrem toho uskutočnil nekomparatívnu farmakodynamickú štúdiu DR-105-101 počas jedného predĺženého cyklu trvajúceho 91 dní (84 dní sa podávala kombinácia LNG/EE a potom sa 7 dní podával len EE). Pokiaľ ide o analýzu, toto obdobie bolo rozdelené na dve 28-denné obdobia a jedno 35-denné obdobie. Ovulácia sa pozorovala u dvoch subjektov (5,71 % žien) počas druhého 28-denného obdobia, pričom jedna žena mala ovuláciu aj v treťom období, čo viedlo k celkovej miere aktivity vaječníkov 2,86 (95 % IS: 0,78 -7,22) počas obdobia 91 dní. Neprítomnosť ramena s porovnávacím liekom sa považovala za odôvodnenú vzhľadom na to, že mechanizmus účinku tejto hormonálnej kombinácie v tejto dávke je dobre známy, jediný rozdiel medzi liekom Seasonique a existujúcimi kombinovanými prípravkami LNG/EE spočíva v dĺžke liečby (84 dní v porovnaní s 21 dňami) a v podávaní EE 10 µg počas posledných 7 dní cyklu namiesto intervalu bez podávania hormónov (HFI). Niektoré publikované farmakodynamické štúdie tiež preukázali, že stupeň inhibície ovulácie je pri kratšom intervale HFI zvýšený. Hladina hormónu stimulujúceho folikuly (FSH), luteinizačného hormónu (LH), estradiolu a inhibínu B bola suprimovaná účinnejšie, ak sa interval HFI skrátil zo 7 dní na 3 alebo 4 dni počas 28-denného liečebného cyklu (Willis, 2006). Takáto silnejšia supresia sa tiež preukázala v prípade režimu 24/4 drospirenón 3 mg/EE 2 µg v porovnaní so štandardným režimom 21/7 (Klipping, 2008), v prípade perorálneho režimu 24/4 norgestrel acetát/17β-estradiol v porovnaní s režimom 21/7 (Christin-Maitre, 2011) a v prípade 23-denného režimu 0,075 mg gestodén/20 µg EE v porovnaní s 21-denným režimom (Spona, 1996). V literatúre sa tiež uvádza, že eliminácia HFI súvisí s lepšou inhibíciou činnosti vaječníkov. V rámci publikovanej štúdie zahŕňajúcej 3 rôzne ramená, v ktorých sa užívala kombinovaná perorálna antikoncepcia (COC), bolo hlásené, že u žien liečených kontinuálnym 28-denným režimom sa pozorovala silnejšia supresia folikulov ako u žien, ktoré dostávali počas 5 dní 10 µg EE alebo ktoré mali 7-denný interval HFI (Schlaff, 2004). V rámci inej publikovanej farmakodynamickej štúdie bolo hlásené, že kontinuálny režim COC obsahujúci Levonorgestrel/EE a

norgestimát/EE vedie k účinnejšej supresii folikulov ako rovnaký dávkovací režim COC so 7-denným intervalom HFI za mesiac (Birtch, 2006). Na základe výsledkov týchto publikovaných klinických štúdií sa očakáva, že liek Seasonique poskytne lepšiu kontrolu ovulácie, čo povedie k vyššej účinnosti antikoncepcie v porovnaní so štandardnými režimami COC 21/7 LNG/EE, a komparatívna farmakodynamická štúdia porovnávajúca štandardné režimy COC 21/7 LNG/EE sa preto nepovažuje za povinnú.

Bežne sa však používajú štandardné režimy COC 21/7 obsahujúce LGN 150 µg/ EE 30 µg a podľa príslušných informácií o lieku v niektorých členských štátoch cyklus sa môže predĺžiť na 2 mesiace bez intervalu HFI. Teda neprítomnosť intervalu HFI sa nepovažuje za zníženie účinnosti antikoncepcie a výbor CHMP usúdil, že náležite dokumentovaná antikoncepcná účinnosť 28-dennej kombinácie LGN 150 µg/ EE 30 µg sa môže extrapolovať na režim lieku Seasonique.

Výsledky získané v klinických skúšaniach lieku Seasonique sú tiež podporené údajmi z obdobia po uvedení na trh. Na základe údajov z krajín mimo EÚ od prvého povolenia v roku 2006 až do decembra 2013, zatiaľ čo odhadnutá expozícia je 385 901 žien-rokov, bolo hlásených len 10 gravidít, čo viedlo k miere hlásených gravidít 0,0026 %.

Okrem toho, 1-ročná retrospektívna štúdia zahŕňajúca ženy vo veku od 15 do 40 rokov preukázala, že miery hlásených gravidít boli nižšie pri použití OC s predĺženým režimom (84/7) ako pri použití štandardných režimov (21/7 a 24/4). Táto štúdia zahŕňala 52 664 žien (priemerný vek 27,3 rokov) podľa analýzy 84/7 vs. 21/7 (n=26,332 v oboch skupinách) a 50 694 žien (priemerný vek 27,8 rokov) podľa analýzy 84/7 vs. 24/4 (n=25 347 v oboch skupinách). Miery gravidity za jeden rok boli štatisticky významne nižšie pri použití režimu 84/7 v porovnaní s režimami 21/7 (4,4 % vs. 7,3 %; $p < 0,0001$) a 24/4 (4,4 % vs. 6,9 %, $p < 0,0001$). V 2-ročných a 3-ročných kohortách sa tiež pozorovali štatisticky významne vyššie miery gravidity pri použití režimov 21/7 a 24/4 v porovnaní s režimom 84/7 ($p < 0,0001$) (Howard, 2014). Niektorí členovia výboru CHMP usúdili, že táto publikácia nie je prijateľná ako dôkaz antikoncepcnej účinnosti režimov s predĺženým cyklom, keďže tento typ štúdie je náchylný na rôzne druhy zmätočnosti (dĺžka používania rôznych COC, plánovaná gravidita, iné dôvody ako antikoncepcia). Napriek týmto nedostatkom táto publikácia prinajmenšom nepodporuje zníženú účinnosť antikoncepcie spojenú s režimom 84/7.

Je však zaujímavé, že kombinované analýzy zahŕňajúce obidve ramená (DP3-84/30 (vyššia dávka EE ako v lieku Seasonique v posledných 7 dňoch cyklu) a DP3-84/10 (Seasonique)) hlavnej štúdie PSE-301 a podpornej štúdie PSE-302 viedli k vyššiemu PI 1,67 (95 % IS 0,91 - 2,80). V ramene DP3-84/30 v štúdii PSE-301 sa v prípade 3 z 9 gravidít, ktoré boli zahrnuté do analýzy ako gravidity počas liečby, nemohla pripísať zodpovednosť lieku; na základe dostupných údajov by sa tieto gravidity mohli považovať za gravidity mimo liečby. Štúdia PSE-302 zahŕňala obmedzený počet cyklov vystavenia a jej cieľom nebolo hodnotenie PI. Z týchto dôvodov výbor CHMP nepovažoval tento vyšší PI za relevantný pri posudzovaní účinnosti lieku Seasonique.

Teda aj keď farmakodynamická štúdia nezahŕňala porovnávacie rameno, na základe rozsiahlych výsledkov publikovaných klinických štúdií a na základe toho, že predĺžený režim lieku Seasonique je mierna úprava v porovnaní s existujúcimi prípravkami, sa predpokladá, že Seasonique poskytne lepšiu kontrolu ovulácie ako existujúce kombinované prípravky LNG/EE, v prípade ktorých je účinnosť náležite dokumentovaná. Farmakodynamické údaje preukázali, že účinnosť lieku Seasonique pri ováriálnej inhibícii je v takom rozsahu ako v prípade inej schválenej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie. Miera gravidít pozorovaných v klinickom skúšaní fázy III bola okrem toho relatívne nízka ($PI < 1$) a

nezistil sa žiadny signál zníženej účinnosti na základe rozsiahlych skúseností získaných po uvedení na trh. Výbor CHMP preto považoval účinnosť lieku Seasonique za dostatočne preukázanú.

Vzorec krvácania

Vzorec krvácania pre Seasonique sa porovnával so štandardným režimom cyklu 21/7 (Nordette, LGN 150 µg/ EE 30 µg a 7-denný HFI) v štúdii PSE 302. Bez ohľadu na počet žien, ktoré dokončili liečbu trvajúcu jeden rok, ukončenie liečby z dôvodu nežiaducich udalostí krvácania/špinenia bolo častejšie v skupine užívajúcej Seasonique (7,4 %) ako v porovnávacej skupine (1,1 %) a priemerný celkový počet dní krvácania/špinenia (vrátane plánovaného a neplánovaného) na pacientku/mesiace bol podobný, t. j. 4,4 dni pre Seasonique aj pre porovnávací liek. Žiadateľ bol preto požiadaný, aby uskutočnil ďalšie analýzy vzorca krvácania na základe troch pravidiel extrapolácie, ktoré budú zahŕňať ženy, ktoré predčasne ukončili liečbu, a extrapoloval tieto údaje na celkové plánované trvanie štúdie PSE-302 jeden rok.

Celkový počet dní krvácania/špinenia počas plánovaného 1-ročného trvania štúdie bol vyšší v skupine užívajúcej Seasonique ako v skupine užívajúcej porovnávací liek (priemerne 61-62 dní vs. 55-56 dní v závislosti od pravidla extrapolácie). Ako sa predpokladalo, pri predĺženom režime bol celkový počet dní plánovaného krvácania/špinenia počas plánovaného trvania štúdie 3-násobne nižší pre Seasonique ako pre porovnávací liek (priemerne 11 dní vs. 33 dní). Na druhej strane, celkový počet dní neplánovaného krvácania/špinenia bol dvojnásobne vyšší pre Seasonique ako pre porovnávací liek (priemer 53 dní vs. 24 dní).

Podobný počet pacientiek hlásil neplánované krvácanie každej závažnosti: mierne krvácanie: 64 pacientiek (80,0 %) a 69 pacientiek (78,4 %), stredne závažné krvácanie: 42 pacientiek (52,5 %) a 42 pacientiek (47,7 %) a silné krvácanie: 14 pacientiek (17,5 %) a 13 pacientiek (14,8 %) pre Seasonique, respektíve pre porovnávací liek.

V súlade s týmito zisteniami laboratórne výsledky preukázali, že profil neplánovaného krvácania/špinenia pri použití lieku Seasonique nevedol ku klinicky významným zmenám.

Celkové dodržiavanie liečby u všetkých liečených pacientiek bolo ≥ 97 % v hlavnej štúdii a ≥ 98 % v podpornej štúdii. Porovnateľná miera vysadenia liečby sa pozorovala v štúdii PSE-302 v skupine užívajúcej Seasonique (51,6 %) a v skupine užívajúcej porovnávací liek (49,5 %). Porovnateľná miera vysadenia liečby vrátane vysadenia liečby v dôsledku nežiaducich udalostí sa pozorovala aj v otvorenej randomizovanej štúdii fázy II porovnávajúcej Seasonique (34,5 %) s dvomi 28-dennými OC (35,2 % a 39,1 %) u 265 žien počas 8 mesiacov.

Teda ako sa preukázalo v štúdii PSE-302, celkový počet dní krvácania/špinenia bol vyšší pre Seasonique ako pre porovnávací liek Nordette. Zdá sa, že zvýšený počet dní neplánovaného krvácania/špinenia pri použití lieku Seasonique nemá vplyv na dodržiavanie liečby v porovnaní s inou OC v režime 21/7. Bolo to tiež podporené neprítomnosťou anémie alebo klinicky dôležitých zmien v laboratórnych výsledkoch v porovnaní s COC v režime 21/7. Výbor CHMP preto usúdil, že vzorec krvácania pri použití lieku Seasonique nepredstavuje problém bezpečnosti pre ženy ani zhoršenie účinnosti antikoncepcie a v navrhnutých informáciách o lieku sú už uvedené dostatočné informácie v tomto zmysle.

Plán riadenia rizík

Počas predchádzajúceho decentralizovaného postupu pre Seasonique bol predložený a schválený plán riadenia rizík. Výbor CHMP neuskutočnil žiadne ďalšie zmeny.

Celkový pomer prínosu a rizika

Výbor CHMP vzal na vedomie všetky údaje, ktoré predložil žiadateľ a názor pracovnej skupiny BSWP, pričom usúdil, že antikoncepčná účinnosť lieku Seasonique bola dostatočne preukázaná. Výbor CHMP tiež usúdil, že vzorec krvácania spojený s používaním lieku Seasonique nepredstavuje problém bezpečnosti ani zhoršenú účinnosť. Výbor CHMP dospel k názoru, že pomer prínosu a rizika pre Seasonique a súvisiace názvy sa považuje za priaznivý.

Odôvodnenie pozitívneho stanoviska

Kedže

- výbor vzal na vedomie oznámenie o predložení podnetu, ktoré iniciovalo Francúzsko podľa článku 29, bod (4) smernice 2001/83/ES. Nemecko usúdilo, že vydanie povolenia na uvedenie na trh predstavuje potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie,
- výbor preskúmal všetky údaje, ktoré predložil žiadateľ na podporu účinnosti lieku Seasonique a súvisiace názvy ako perorálnej antikoncepcie s predĺženým režimom,
- výbor dospel k názoru, že dostupné údaje podporujú účinnosť lieku Seasonique a súvisiace názvy ako predĺžený režim existujúcej kombinovanej perorálnej antikoncepcie,
- výbor dospel tiež k názoru, že vzorec krvácania spojený s používaním lieku Seasonique a súvisiace názvy nepredstavuje problém bezpečnosti ani zhoršenú účinnosť antikoncepcie a v navrhnutých informáciách o lieku sú už uvedené dostatočné informácie v tomto zmysle,

výbor CHMP odporučil vydať povolenie (povolenia) na uvedenie na trh a súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľa sú konečné verzie dosiahnuté počas postupu koordinačnej skupiny, ako sa uvádza v prílohe III pre Seasonique a súvisiace názvy (pozri prílohu I).