

Priloga II

***Znanstveni zaključki in podlaga za pozitivno mnenje, ki jih je predstavila
Evropska agencija za zdravila***

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Seasonique in povezanih imen (glejte Prilogo I)

Seasonique je peroralni kontraceptiv z 91—dnevnim podaljšanim režimom, ki se začne s fiksno kombinacijo 150 µg levonorgestrela in 30 µg etinilestradiola v obdobju 84 dni ter nadaljuje z 10 µg filmsko obloženimi tabletami etinilestradiola v obdobju 7 dni. Levonorgestrel (LNG) je progestogen, ki dokazano zavira ovulacijo, nizkoodmerni etinilestradiol (EE), ki spada med estrogene, pa omogoča nadzor nad zaviranjem ovarijskih foliklov in stabilnost endometrija, kar zmanjša vmesne krvavitve. Zaradi majhne vsebnosti estrogena zdravilo spada med tako imenovane nizkoodmerne kombinirane peroralne kontraceptive.

Obe zdravilni učinkovini sta že odobreni v tej kombinaciji, tem odmerku in manjšem odmerku (LGN 100 µg/EE 20 µg). Zdravilo Seasonique je odobreno v nekaterih državah zunaj Evropske unije.

Vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom po decentraliziranem postopku je bila predložena po členu 28(3) Direktive 2001/83/ES v skladu s členom 10b Direktive 2001/83/ES. Predlagana indikacija za zdravilo Seasonique je bila „peroralna kontracepcija“.

Med decentraliziranim postopkom je država članica, ki je izrazila pomisleke, menila, da kontracepcijska učinkovitost zdravila Seasonique ni bila zadostno dokazana. Dejansko je predlagatelj zaradi dejstva, da v ključni študiji PSE—301 klasična Poissonova metoda ni zagotovila zadostne natančnosti pri 95—odstotnem intervalu zaupanja (IZ) ocenjene vrednosti skupnega Pearllovega indeksa za zdravilo Seasonique pri ženskah, starih od 18 do 35 let (ocenjena vrednost 0,76, 95—odstotni IZ 0,16—2,22), predložil dodatne analize, pri katerih je za izračun 95—odstotnega intervala zaupanja uporabil metodo zankanja („bootstrap“). S to metodo, izbrano *post hoc*, bi bila zadostna natančnost glede na zahteve za hormonske kontracepcijske metode v smernicah odbora CHMP za klinične raziskave steroidnih kontracepcijskih sredstev pri ženskah (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev. 1) ravno še dosežena (odvisno od specifične simulacije z metodo zankanja) z ocenjeno vrednostjo 0,76 in 95—odstotnim IZ (0,0—1,76).

Poleg tega je država članica, ki je izrazila pomisleke, menila, da vzorec krvavitve ni ugoden in da ni mogoče izključiti, da bi lahko vplival na upoštevanje navodil za zdravljenje in kontracepcijsko učinkovitost.

Decentralizirani postopek se je končal na 210. dan, ko je večina zadevnih držav članic soglašala z zaključki referenčne države članice, z izjemo Nemčije, ki je izrazila zaskrbljenost zaradi možnega resnega tveganja za javno zdravje. Skupina CMDh je zato sprožila naporitveni postopek. Dodatne analize, ki so zajele obe skupini (DP3—84/30 (večji odmerek EE kot zdravila Seasonique v zadnjih 7 dneh cikla) in DP3—84/10 (zdravilo Seasonique)) iz ključne študije PSE—301 ter podporne študije PSE—302, kljub večji velikosti vzorca niso zagotovile zanesljivejše ocene kontracepcijske učinkovitosti zdravila Seasonique in so pokazale višji Pearllov indeks, ki je znašal 1,67 (95—odstotni IZ 0,91—2,80). Glavnega zadržka, ki ga je izpostavila Nemčija, tako med naporitvenim postopkom skupine CMDh ni bilo mogoče razrešiti, zato je bila zadeva napotena na odbor CHMP.

Kritično vrednotenje

Program kliničnega razvoja zdravila Seasonique je vključeval dve randomizirani klinični preskušnji III. faze, in sicer ključno študijo PSE–301 ter podporno študijo PSE–302, ki sta bili posebej zasnovani za oceno rezultatov biopsij endometrija, ki so bile opravljene v Združenih državah.

Kontracepcijska učinkovitost

V ključni študiji PSE–301 so pri uporabi zdravila Seasonique opazili 3 primere zanositve na 1 578 91–dnevni ciklov pri 621 ženskah, starih od 18 do 35 let, tako da so s Poissonovim modelom dobili skupni Pearlov indeks 0,76 s 95–odstotnim IZ 0,16–2,22. Kot je bilo že omenjeno, je predlagatelj med decentraliziranim postopkom predložil dodatno analizo z metodo zankanja, ki je zagotovila zadostno natančnost za kontracepcijske metode, kot so pokazali s 95–odstotnim IZ: 0,0–1,76, vendar pa so se pojavili pomisleki glede lastnosti verjetnosti pokritosti v tej analizi *post hoc*. Odbor CHMP je zaprosil delovno skupino za biostatistiko (BSWP) za mnenje o ustreznosti te metode v zadevnem primeru.

Odbor CHMP je podprl stališče skupine, ki je menila, da metoda zankanja običajno ni primerna za izračun intervalov zaupanja za Pearlov indeks, kar še bolj velja v tem primeru, ko ni bila vnaprej opredeljena, temveč so jo uporabili šele potem, ko so z običajnejšo analizo dobili negativne rezultate. Zato so menili, da je Pearlov indeks, izračunan s Poissonovo metodo, sprejemljiv, če se upošteva, da je podaljšan režim pri zdravilu Seasonique samo majhna sprememba obstoječega zdravila.

Hormonska kombinacija LNG 150 µg/EE 30 µg je v EU kot kontracepcijsko sredstvo odobrena že več kot 35 let, njena učinkovitost pa je dobro dokumentirana.

Poleg tega je predlagatelj izvedel neprimerjalno farmakodinamično (FD) študijo DR-105-101 z enim podaljšanim ciklom 91 dni (84 dni LNG/EE, potem pa 7 dni samo EE). Za namene analize so to obdobje razdelili na dve 28–dnevni in eno 35–dnevno obdobje. Pri dveh preizkušankah (5,71 % žensk) je v drugem 28–dnevem obdobju prišlo do ovulacije, ena od njiju pa je imela ovulacijo tudi med tretjim obdobjem, kar je pomenilo skupno dejavnost jajčnikov 2,86 (95 % IZ: 0,78–7,22) v obdobju 91 dni. Odsotnost primerjalnega zdravila je bila upravičena, saj je mehanizem delovanja te hormonske kombinacije v tem odmerku dobro znan. Edini razliki med zdravilom Seasonique in obstoječimi kombiniranimi zdravili LNG/EE sta trajanje zdravljenja (84 dni v primerjavi z 21 dnevi) in uporaba 10 µg EE v zadnjih 7 dneh cikla namesto presledka brez hormonov. Poleg tega so objavljene farmakodinamične študije pokazale, da je stopnja zaviranja ovulacije pri krajšem presledku brez hormonov povečana. Zaviranje ravni folikle stimulirajočega hormona (FSH), luteinizirajočega hormona (LH), estradiola in inhibina B je bilo učinkovitejše, če se je presledek brez hormonov skrajšal s 7 na 3 ali 4 dni na 28–dnevni cikel zdravljenja (Willis 2006). Okrepljeno zaviranje so pokazali tudi pri režimu 24/4 drospirenona 3 mg/EE 2 µg v primerjavi s standardnim režimom 21/7 (Klipping 2008), peroralnem režimu 24/4 z nomegestrol acetatom/17b-estradiolom v primerjavi z režimom 21/7 (Christin-Maitre 2011) in 23–dnevem režimu 0,075 mg gestodena/20 µg EE v primerjavi z 21–dnevnim režimom (Spona 1996). V literaturi so pokazali, da je odsotnost presledka brez hormonov povezana z boljšim zaviranjem delovanja jajčnikov. V objavljeni študiji s 3 skupinami z različnimi kombiniranimi peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi (KPK) so poročali, da je bilo folikularno zaviranje pri neprekinjenem 28–dnevem režimu bolj izrazito kot pri ženskah, ki so 5 dni prejemale nadomestek 10 µg EE ali imele 7–dnevni presledek brez hormonov (Schlaff 2004). V drugi objavljeni farmakodinamični študiji so poročali, da je neprekinjen režim s KPK, levonogesrelom/EE in norgestimatom/EE povzročil učinkovitejše folikularno zaviranje kot enak režim odmerjanja KPK s

7-dnevnim mesečnim presledkom brez hormonov (Birtch 2006). Na podlagi rezultatov iz teh objavljenih kliničnih študij pričakujejo, da bo imelo zdravilo Seasonique večji nadzor nad ovulacijo in posledično večjo kontracepcijsko učinkovitost v primerjavi s standardnimi 21/7-dnevnimi režimi KPK z LNG/EE, zato primerjalna farmakodinamična študija s standardnim 21/7-dnevnim režimom KPK z LNG/EE ni obvezna.

Poleg tega se standardni 21/7-dnevni režim s KPK, ki vključuje 150 µg LNG in 30 µg EE, obširno uporablja, pri čemer se glede na zadevne informacije o zdravilu v določenih državah članicah cikla lahko podaljša na 2 meseca brez presledka brez hormonov. Odsotnost obdobja brez hormonov naj torej ne bi zmanjšala kontracepcijske učinkovitosti, poleg tega pa je odbor CHMP menil, da je dobro dokumentirano kontracepcijsko učinkovitost 28-dnevne kombinacije 150 µg LNG in 30 µg EE mogoče ekstrapolirati na režim zdravila Seasonique.

Rezultate, dobljene v kliničnih preskušanjih zdravila Seasonique, podpirajo tudi podatki iz obdobja trženja. Glede na podatke zunaj EU je bilo od izdaje prvega dovoljenja leta 2006 do decembra 2013, pri čemer je ocenjena izpostavljenost 385 901 žensk-let, zabeleženih samo 10 primerov zanositve, kar pomeni, da je bila stopnja poročanja o zanositvi 0,0026 %.

Poleg tega je enoletna retrospektivna študija pri ženskah, starih od 15 do 40 let, pokazala, da so bile stopnje prijavljenih zanositev nižje pri peroralnem kontraceptivu s podaljšanim režimom (84/7) kot pri tistih s „standardnim“ režimom (21/7 in 24/4). V tej študiji so 52 664 žensk (povprečne starosti 27,3 leta) vključili v analizo režima 84/7 v primerjavi z 21/7 ($n = 26\,332$ v obeh skupinah) in 50 694 žensk (povprečne starosti 27,8 leta) v analizo režima 84/7 v primerjavi s 24/4 ($n = 25\,347$ v obeh skupinah). Stopnje zanositve v obdobju enega leta so bile statistično značilno nižje pri režimu 84/7 kot pri režimih 21/7 (4,4 % v primerjavi s 7,3 %; $p < 0,0001$) in 24/4 (4,4 % v primerjavi s 6,9 %, $p < 0,0001$). Statistično značilno višje stopnje zanositve pri režimih 21/7 in 24/4 v primerjavi z režimom 84/7 ($p < 0,0001$) so opazili tudi v 2- in 3-letni kohortni študiji (Howard 2014). Nekateri člani odbora CHMP so menili, da ta publikacija ni sprejemljiva kot dokaz o kontracepcijski učinkovitosti režimov s podaljšanim ciklusom, saj lahko na rezultate tovrstne študije vplivajo številni različni dejavniki (trajanje uporabe različnih kombiniranih peroralnih kontraceptivov, želja po zanositvi, uporaba zaradi razlogov, ki niso povezani s kontracepcijo). Kljub tem pomanjkljivostim pa ta publikacija vsaj ne kaže, da bi bil režim 84/7 povezan z manjšo kontracepcijsko učinkovitostjo.

Treba je omeniti, da so v analizah, ki so vključevale obe skupini DP3–84/30 (večji odmerek EE kot v zdravilu Seasonique v zadnjih 7 dneh cikla) in DP3–84/10 (režim zdravila Seasonique) ključne študije PSE–301 in podporne študije PSE–302, dobili večji Pearlov indeks 1,67 (95 % IZ 0,91–2,80). Vendar v skupini DP3–84/30 študije PSE–301 pri 3 od 9 nosečnosti, vključenih v analizo kot „med zdravljenjem“, ni bilo mogoče preveriti odgovornosti zdravila; na podlagi razpoložljivih podatkov bi bile lahko te nosečnosti obravnavane kot „brez zdravljenja“. Študija PSE–302 je vključila omejeno število ciklov izpostavljenosti in ni bila načrtovana za oceno Pearlovega indeksa. Zato je odbor CHMP menil, da pri oceni učinkovitosti zdravila Seasonique ta večji Pearlov indeks ni enako pomemben.

Čeprav FD-študija ni vključila primerjalne skupine, je odbor menil, da je mogoče na podlagi obsežnih rezultatov iz objavljenih kliničnih študij in predpostavke, da je podaljšan režim pri zdravilu Seasonique majhna sprememba v primerjavi z obstoječimi zdravili, pričakovati, da bo imelo zdravilo Seasonique večji nadzor nad ovulacijo v primerjavi z obstoječimi kombiniranimi zdravili LNG/EE, pri katerih je učinkovitost dobro dokumentirana. FD-podatki so pokazali, da je učinkovitost zdravila Seasonique pri zaviranju jajčnikov znotraj razpona, ki so ga opazili pri drugih odobrenih kombiniranih hormonskih kontracepcijskih sredstvih. Poleg tega je bil delež nosečnosti, ki so ga opazili v kliničnem preskušanju

3. faze, relativno majhen ($PI < 1$), v obsežnih izkušnjah, pridobljenih v obdobju trženja zdravila, pa niso ugotovili nobenega pomisleka o zmanjšani učinkovitosti. Odbor CHMP je zato menil, da je bila učinkovitost zdravila Seasonique zadostno dokazana.

Vzorec krvavitev

Vzorec krvavitev pri zdravilu Seasonique so v študiji PSE-302 primerjali s standardnim 21/7—dnevnim režimom (Nordette, LGN 150 µg/EE 30 µg in 7—dnevni presledek brez hormonov). Čeprav je bila glede na ženske, ki so končale enoletno zdravljenje, prekinitve zdravljenja zaradi neželenih dogodkov – krvavitev ali krvavkastega izcedka – pogostejša v skupini z zdravilom Seasonique (7,4 %) kot v primerjalni skupini (1,1 %), je bilo povprečno skupno število dni krvavitve/krvavkastega izcedka (vključno z rednimi in nepredvidenimi) na bolnico na leto 4,4 dneva tako pri zdravilu Seasonique kot pri primerjalnem zdravilu. Od predlagatelja so zato zahtevali, da opravi dodatne analize vzorca krvavitev z upoštevanjem treh pravil za ekstrapolacijo, tako da se bodo vključile ženske, ki so predčasno prekinile zdravljenje, in se bodo ti podatki ekstrapolirali v celotno načrtovano enoletno trajanje študije PSE—302.

Skupno število dni krvavitve/krvavkastega izcedka med načrtovanim enoletnim trajanjem študije je bilo višje v skupini z zdravilom Seasonique kot v primerjalni skupini (povprečno 61–62 v primerjavi s 55–56, odvisno od pravila za ekstrapolacijo). Skupno število rednih krvavitev/krvavkastega izcedka v načrtovanem obdobju trajanja študije je bilo zaradi podaljšanega režima po pričakovanju 3—krat nižje pri zdravilu Seasonique kot pri primerjalnem zdravilu (povprečno 11 v primerjavi s 33). Nasprotno pa je bilo skupno število nepredvidenih krvavitev/krvavkastega izcedka dvakrat večje pri zdravilu Seasonique kot pri primerjalnem zdravilu (povprečno 53 v primerjavi s 24).

O nepredvideni krvavitvi določene stopnje je poročalo podobno število bolnic: 64 (80,0 %) in 69 (78,4 %) o rahli krvavitvi, 42 (52,5 %) in 42 (47,7 %) o srednje močni krvavitvi ter 14 (17,5 %) in 13 (14,8 %) o močni krvavitvi, pri čemer prvi podatki veljajo za zdravilo Seasonique, drugi pa za primerjalne skupine.

Skladno s temi ugotovitvami so rezultati laboratorijskih preiskav pokazali, da profil nepredvidenih krvavitev/krvavkastega izcedka pri uporabi zdravila Seasonique ni povzročil klinično pomembnih sprememb.

Skupni delež zdravljenih bolnic, ki so se držale navodil za zdravljenje, je v ključni študiji znašal ≥ 97 %, v podporni študiji pa ≥ 98 %. V študiji PSE—302 so opazili podobne stopnje prekinitve zdravljenja v skupini z zdravilom Seasonique (51,6 %) in primerjalni skupini (49,5 %). Podobne stopnje prekinitve zdravljenja, vključno s prekinitvijo zaradi neželenih dogodkov, so opazili tudi v odprti randomizirani študiji II. faze, v kateri so primerjali zdravilo Seasonique (34,5 %) z dvema 28—dnevnima peroralnima kontraceptivoma (35,2 % in 39,1 %) pri 265 ženskah v obdobju 8 mesecev.

Kot je torej pokazala študija PSE—302, je bilo skupno število dni krvavitve/krvavkastega izcedka višje pri uporabi zdravila Seasonique kot primerjalnega zdravila Nordette. Kot kaže, pa višje število dni nepričakovane krvavitve/krvavkastega izcedka pri uporabi zdravila Seasonique ni vplivalo na upoštevanje navodil za zdravljenje v primerjavi z drugimi 21/7—dnevnimi peroralnimi kontraceptivi. To je dodatno podprla odsotnost primerov anemije ali klinično pomembnih sprememb rezultatov laboratorijskih preiskav v primerjavi z 21/7—dnevnim kombiniranim peroralnim kontraceptivom. Odbor CHMP je zato menil, da vzorec krvavitev pri uporabi zdravila Seasonique ne predstavlja varnostnega

tveganja za ženske niti ne zmanjšuje kontracepcijske učinkovitosti in da so v predlagane informacije o zdravilu že vključene ustrezne informacije v zvezi s tem.

Načrt za obvladovanje tveganja

Načrt za obvladovanje tveganja je bil predložen in potrjen med predhodnim decentraliziranim postopkom za zdravilo Seasonique. Odbor CHMP ni sprejel nobenih dodatnih sprememb.

Splošno razmerje med tveganji in koristmi

Potem ko je proučil vse podatke, ki jih je predložil predlagatelj, in mnenje delovne skupine za biostatistiko, je odbor CHMP menil, da je bila kontracepcijska učinkovitost zdravila Seasonique zadostno dokazana. Odbor CHMP je prav tako menil, da vzorec krvavitev, povezan z uporabo zdravila Seasonique, ne predstavlja varnostnega tveganja niti ne zmanjšuje učinkovitosti. Odbor CHMP je zato menil, da se razmerje med tveganji in koristmi zdravila Seasonique in povezanih imen lahko šteje za ugodno.

Podlaga za pozitivno mnenje

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je upošteval obvestilo o napotitvenem postopku, ki ga je sprožila Francija skladno s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES. Nemčija je menila, da bi lahko odobritev dovoljenja za promet pomenila resno tveganje za javno zdravje;
- odbor je pregledal vse podatke, ki jih je predlagatelj predložil v podporo učinkovitosti zdravila Seasonique in povezanih imen kot peroralnih kontraceptivov s podaljšanim režimom;
- odbor meni, da razpoložljivi podatki podpirajo učinkovitost zdravila Seasonique in povezanih imen kot obstoječih kombiniranih peroralnih kontraceptivov s podaljšanim režimom;
- odbor prav tako meni, da vzorec krvavitev, povezan z uporabo zdravila Seasonique in povezanih imen, ne predstavlja varnostnega tveganja niti ne zmanjšuje kontracepcijske učinkovitosti in da so v predlagane informacije o zdravilu že vključene ustrezne informacije v zvezi s tem;

je odbor CHMP priporočil odobritev dovoljenj(a) za promet z zdravilom, za katerega povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo ostajajo enaki kot zadnje različice, pripravljene med postopkom usklajevalne skupine, kot je navedeno v Prilogi III za zdravilo Seasonique in povezana imena (glejte Prilogo I).