

Bilaga II

EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till det positiva yttrandet

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Seasonique och associerade namn (se bilaga I)

Seasonique är ett 91-dagars oralt preventivmedel med utökad dosering bestående av en fast doskombination av 150 µg levonorgestrel/30 µg etinylestradiol under 84 dagar följt av filmdragerade tabletter med 10 µg etinylestradiol under 7 dagar. Levonorgestrel (LGN) är ett progestogen som är känt för att hämma ägglossningen, medan lågdosbehandlingen med etinylestradiol (EE), ett östrogen, säkerställer kontroll över den ovarialfollikulära suppressionen och ger endometriet stabilitet så att genombrottsblödning minimeras. Genom den låga östrogenhalten tillhör beredningen de så kallade lågdoskombinerade orala preventivmedlen (COC, combined oral contraceptives).

De båda aktiva substanserna är redan godkända i denna kombination, vid denna dosering och vid en lägre dosering (LGN 100 µg/EE 20 µg). Seasonique är godkänt i vissa länder utanför Europeiska unionen (EU).

Den decentraliserade ansökan om godkännande för försäljning lämnades in enligt artikel 28.3 i direktiv 2001/83/EG i enlighet med artikel 10 b i direktiv 2001/83/EG. Den föreslagna indikationen för Seasonique var "oral kontraception".

Under det decentraliserade förfarandet ansåg den invändande medlemsstaten att den kontraktiva effekten av Seasonique inte hade påvisats tillräckligt. Faktum är att sökanden lade fram ytterligare analyser genom en bootstrapmetod för beräkning av det 95-procentiga konfidensintervallet (KI) eftersom den klassiska Poissonmetoden i den pivotala studien PSE-301 inte lyckats uppnå tillräcklig precision för det 95-procentiga KI av det övergripande pearl-indexets (PI) punktskattning för Seasonique hos kvinnor i åldern 18–35 år (punktskattning 0,76, 95-procentigt KI på 0,16–2,22). Med denna efterhandsvalda metod skulle tillräcklig precision när det gäller kraven för hormonella preventivmetoder i CHMP:s riktlinje för klinisk undersökning av steroida preventivmedel hos kvinnor (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev. 1) (beroende på den specifika bootstrapsimuleringen) bara uppnås med en punktskattning på 0,76 och ett 95-procentigt KI på (0,0–1,76).

Dessutom ansåg den invändande medlemsstaten att blödningsmönstret inte är gynnsamt, och kunde inte utesluta en potentiell inverkan på behandlingscompliance och kontraktiv effekt.

Det decentraliserade förfarandet avslutades dag 210, då de flesta berörda medlemsstater godkände slutsatserna i referensmedlemsstatens bedömningsrapport, förutom Tyskland som varnade för en potentiell allvarlig folkhälsorisk. En hänskjutning inleddes därför vid CMD(h). Vidare analyser som omfattade båda armarna (DP3-84/30 (högre dos av EE än Seasonique under cykelns sista 7 dagar) och DP3-84/10 (Seasonique)) i den pivotala studien PSE-301 och den stödjande studien PSE-302 gav inte en mer tillförlitlig uppskattning av Seasoniques kontraktiva effekt trots ökningen av provstorlek, och resulterade i ett högre PI på 1,67 (95-procentigt KI 0,91–2,80). Den huvudsakliga invändningen från Tyskland kunde därmed inte lösas under CMD(h):s hänskjutning och ärendet hänsköts därför till CHMP.

Kritisk utvärdering

I det kliniska utvecklingsprogrammet för Seasonique ingick två randomiserade kliniska fas III-prövningar, den pivotala studien PSE-301 och en stödjande studie, PSE-302, som särskilt utformats för att bedöma endometriala biopsiresultat, som blev utförda i Förenta staterna.

Kontraceptiv effekt

I den pivotala studien PSE-301 observerades tre graviditeter för Seasonique under 1 578 cykler på 91 dagar hos 621 kvinnor i åldern 18–35 år, vilket resulterade i ett övergripande PI på 0,76 med ett 95-procentigt KI på 0,16–2,22 med hjälp av Poissonmodellen. Som nämnts lade sökanden under det decentraliserade förfarandet fram kompletterande analyser med bootstrapmetoden, vilka uppnådde tillräcklig precision för preventivmetoder som framgår av det 95-procentiga KI: 0,0–1,76, men trots detta uttrycktes farhågor över täckningssannolikheten hos denna efterhandsanalys. CHMP begärde råd från Biostatistics Working Party (BSWP) om validiteten av denna metod i detta fall.

CHMP understödde BSWP:s ståndpunkt att bootstrapmetoden i allmänhet är olämplig för beräkning av konfidensintervall för ett PI, och ännu mer i detta exempel där det inte angavs på förhand och endast användes efter att negativa resultat setts för den mer konventionella analysen. Det PI som beräknades med Poissonmetoden ansågs därför godtagbart med tanke på att den utökade doseringen vid Seasonique bara är en mindre modifiering av en befintlig produkt.

Faktum är att den hormonella kombinationen LNG 150 µg/EE 30 µg har varit godkänd som ett preventivmedel i EU i över 35 år och dess effekt är väldokumenterad.

Sökanden utförde dessutom en icke-jämförande farmakodynamisk studie DR-105-101 under en utökad cykel på 91 dagar (84 dagar med LNG/EE, följt av 7 dagar med enbart EE). För analysen delades denna period upp i två 28-dagarsperioder och en 35-dagarsperiod. Två patienter fick ägglossning (5,71 procent av kvinnorna) under den andra 28-dagarsperioden, av vilka en även fick ägglossning under den tredje perioden, vilket gav en allmän ovarial aktivitet på 2,86 (95-procentigt KI: 0,78–7,22) under en period av 91 dagar. Frånvaron av en jämförande arm ansågs motiverad eftersom verkningsmekanismen för denna hormonella kombination är välkänd vid denna dos, och att de enda skillnaderna mellan Seasonique och befintliga LNG/EE-kombinationsprodukter är behandlingens längd (84 dagar respektive 21 dagar) och administreringen av 10 µg EE under cykelns sista 7 dagar i stället för ett hormonfritt intervall (HFI). Dessutom visade flera publicerade farmakodynamiska studier att graden av hämning av ägglossningen är förhöjd med ett kortare HFI. Halterna av follikelstimulerande hormon (FSH), luteiniserande hormon (LH), estradiol och inhibin B undertrycktes mer effektivt när längden på HFI förkortades från 7 dagar till 3 eller 4 dagar per 28-dagars behandlingscykel (Willis, 2006). Denna mer uttalade suppression påvisades även med doseringen 24/4 drospirenon 3 mg/EE 2 µg jämfört med standarddoseringen 21/7 (Klipping, 2008), för den orala doseringen 24/4 med en nomegestrolacetat/17b-estradiol jämfört med doseringen 21/7 (Christin-Maitre, 2011) samt för en 23-dagars dosering på 0,075 mg gestoden/20 µg EE jämfört med en 21-dagars dosering (Spona, 1996). Det har också visats i litteraturen att elimineringen av HFI är förknippad med en bättre hämning av den ovariala aktiviteten. I en publicerad studie med tre olika armar av kombinerade orala preventivmedel (COC, combined oral contraceptives), rapporterades att kvinnor som behandlades med en kontinuerlig 28-dagars dosering hade en mer uttalad follikulär suppression än kvinnor som antingen fick tillskott med 5 dagar av 10 µg EE eller hade ett 7-dagars HFI (Schlaff, 2004). I en annan publicerad farmakodynamisk studie rapporterades att en kontinuerlig COC-dosering med

Levonorgestrel/EE och norgestimat/EE gav en effektivare follikulär suppression än samma COC-dosering med ett 7-dagars HFI varje månad (Birtch, 2006). Baserat på resultaten från dessa publicerade kliniska studier förväntas Seasonique utöva en större kontroll över ägglossningen, vilket i sin tur leder till högre kontraseptiv effekt jämfört med standardmässiga 21/7-dagars LNG/EE COC-medel, varför en jämförande farmakodynamisk studie mot standardbehandlingen 21/7-dagars LNG/EE COC-medel inte anses obligatorisk.

Dessutom har standardmässiga 21-dagars COC-medel som innehåller 150 µg LGN/30 µg EE utbredd användning och enligt respektive produktinformation i vissa medlemsstater kan cykeln utökas till 2 månader, utan HFI. Frånvaron av HFI anses därmed inte minska den kontraseptiva effekten och CHMP fann att den väldokumenterade kontraseptiva effekten av kombinationen 28-dagars 150 µg LGN/30 µg EE kan extrapoleras till behandlingen med Seasonique.

Resultaten från kliniska prövningar med Seasonique får ytterligare stöd av data efter godkännandet för försäljning. Enligt data utanför EU, efter det första godkännandet 2006 fram till december 2013, rapporterades bara 10 graviditeter, samtidigt som den uppskattade exponeringen är 385 901 kvinnoår, vilket ger en rapporterad graviditetsfrekvens på 0,0026 procent.

Dessutom visade en ettårig retrospektiv studie på kvinnor i åldern 15–40 år att de rapporterade graviditetsfrekvenserna var lägre med en utökad dosering av oralt preventivmedel (84/7) än med "standarddoseringar" (21/7 och 24/4). I denna studie ingick 52 664 kvinnor (medelålder 27,3 år) i analysen 84/7 mot 21/7 (n=26 332 i båda grupperna) och 50 694 (medelålder 27,8 år) i analysen 84/7 mot 24/4 (n=25 347 i båda grupperna). Ettårsgraviditetsfrekvenser var statistiskt signifikant lägre med doseringen 84/7 än med doseringarna 21/7 (4,4 procent mot 7,3 procent; $p<.0001$) och 24/4 (4,4 procent mot 6,9 procent, $p<.0001$). Statistiskt sett signifikant högre graviditetsfrekvenser med doseringarna 21/7 och 24/4 än med doseringen 84/7 ($p<.0001$) sågs även i 2- och 3-årskohorterna (Howard et al 2014). Vissa av CHMP:s ledamöter ansåg att denna publikation inte kan godtas som bevis för en kontraseptiv effekt av utökade cykeldoseringar eftersom denna typ av studie riskerar att utsättas för olika former av störande faktorer (tid för användning av de olika COC-medlen, avsikt med graviditeten, användning av andra skäl än som preventivmedel). Trots dessa begränsningar stödjer denna publikation åtminstone inte en nedsatt kontraseptiv effekt i samband med doseringen 84/7.

Det bör noteras att kombinerade analyser som omfattade båda armarna (DP3-84/30 (högre dos av EE än Seasonique under cykelns sista 7 dagar) och DP3-84/10 (Seasonique-dosering)) i den pivotala studien PSE-301 och den stödjande studien PSE-302 resulterade i ett högre PI på 1,67 (95-procentigt KI 0,91–2,80). I DP3-84/30-armen av studien PSE-301 kunde inte läkemedlets verkan analyseras för tre av nio graviditeter som ingick i analysen som "med behandling"; baserat på de tillgängliga uppgifterna kan dessa graviditeter faktiskt betraktas som "utan behandling". Studie PSE-302 innefattade ett begränsat antal exponeringscykler och var inte utformad för PI-utvärdering. Av dessa skäl ansåg inte CHMP att detta högre PI var relevant i bedömningen av Seasoniques effekt.

Även om PD-studien inte innefattade en jämförande arm, så kan det sammanfattningsvis sägas att Seasonique förväntas utöva en större kontroll över ägglossningen jämfört med befintliga LNG/EE-kombinationsprodukter med väldokumenterad effekt, baserat på omfattande resultat från publicerade kliniska studier och med tanke på att den utökade doseringen vid Seasonique är en mindre modifiering jämfört med befintliga produkter. PD-data visade att Seasoniques ovarialhämmande effekt ligger inom intervallet för vad som setts för andra godkända kombinerade hormonella preventivmedel. Dessutom var graviditetsfrekvensen i den kliniska fas III-prövningen relativt låg ($PI<1$), och ingen signal av

minskad effekt upptäcktes i den omfattande erfarenhet som samlats in efter godkännandet för försäljning. Därför fann CHMP att Seasoniques effekt är tillräckligt påvisad.

Blödningsmönster

Blödningsmönstret för Seasonique jämfördes med standarddoseringen 21/7-dagarscykel (Nordette, LGN 150 µg/EE 30 µg och 7-dagars HFI) i studie PSE 302. Baserat på kvinnor som genomgått ett års behandling förekom dock behandlingsavbrott till följd av biverkningarna blödning/stänkeblödning oftare i Seasonique-gruppen (7,4 procent) än i jämförelsegruppen (1,1 procent). Genomsnittligt totalt antal dagar med blödning/stänkeblödning (inräknat planerade och oplanerade) per patientmånad var liknande, dvs. 4,4 dagar för både Seasonique och jämförelseläkemedlet. Sökanden ombads därför att utföra ytterligare analyser av blödningsmönstret på grundval av tre extrapoleringsregler för att innefatta kvinnor som avbröt behandlingen i förtid och för att extrapolera dessa data till den totala planerade studielängden för PSE-302 på ett år.

Det totala antalet dagar med blödning/stänkeblödning inom den planerade ettåriga studielängden var högre för Seasonique-gruppen än för jämförelsegruppen (i genomsnitt 61–62 mot 55–56 beroende på extrapoleringsregeln). På grund av den utökade doseringen var det totala antalet fall av planerad blödning/stänkeblödning inom den planerade studielängden som förväntat 3 gånger lägre för Seasonique än för jämförelseläkemedlet (i genomsnitt 11 mot 33). I motsats till detta var det totala antalet dagar med oplanerad blödning/stänkeblödning dubbelt så många för Seasonique jämfört med jämförelseläkemedlet (i genomsnitt 53 mot 24).

Ett liknande antal patienter rapporterade oplanerad blödning av alla svårighetsgrader: 64 (80,0 procent) och 69 (78,4 procent) för lätt blödning, 42 (52,5 procent) och 42 (47,7 procent) för måttlig blödning och 14 (17,5 procent) och 13 (14,8 procent) för kraftig blödning, för Seasonique-respektive för jämförelsegrupperna.

I linje med dessa fynd visade laboratorieresultaten att profilen för oplanerad blödning/stänkeblödning med Seasonique inte ledde till kliniskt signifikanta förändringar.

Övergripande behandlingscompliance för samtliga behandlade patienter var ≥ 97 procent i den pivotala studien och ≥ 98 procent i den stödjande studien. Jämförbara utsättningsfrekvenser sågs i studie PSE-302 för Seasonique-gruppen (51,6 procent) och för jämförelsegruppen (49,5 procent). Jämförbara utsättningsfrekvenser, inräknat avbrott till följd av biverkningar, sågs även i en öppen, randomiserad fas II-studie som jämförde Seasonique (34,5 procent) med två 28-dagars orala preventivmedel (35,2 procent och 39,1 procent) hos 265 kvinnor under 8 månader.

Såsom framgår av studie PSE-302 var det totala antalet dagar med blödning/stänkeblödning sammanfattningsvis högre för Seasonique än för jämförelseläkemedlet Nordette. Det ökade antalet dagar med oplanerad blödning/stänkeblödning med Seasonique verkade inte ha en effekt på compliance jämfört med annat 21/7-dagars oralt preventivmedel. Detta understöddes ytterligare av frånvaron av anemi eller kliniskt viktiga förändringar i laboratorieresultaten jämfört med det 21/7-dagars COC-medlet. CHMP ansåg därför att blödningsmönstret med Seasonique varken utgör ett säkerhetsproblem för kvinnor eller minskar den kontraceptiva effekten och att tillräcklig information i detta hänseende redan finns i den föreslagna produktinformationen.

Riskhanteringsplan

En riskhanteringsplan lämnades in och avtalades under det föregående decentraliserade förfarandet för Seasonique. Inga ytterligare modifieringar utfördes av CHMP.

Övergripande nytta-riskförhållande

Efter att ha beaktat samtliga data som sökanden lämnat in, samt synpunkterna från BSWP, fann CHMP att Seasoniques kontraceptiva effekt var tillräckligt påvisad. CHMP ansåg även att blödningsmönstret förknippat med användningen av Seasonique varken utgjorde ett säkerhetsproblem eller minskade effekten. CHMP ansåg att nytta-riskförhållandet för Seasonique och associerade namn befinns vara gynnsamt.

Skäl till positivt yttrande

Skälen är följande:

- Kommittén har övervägt anmälan om hänskjutning som inleddes av Frankrike enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG. Tyskland fann att beviljandet av godkännandet för försäljning utgör en potentiell allvarlig risk för folkhälsan.
- Kommittén granskade samtliga data som sökanden lämnat in till stöd för effekten av Seasonique och associerade namn vid oral kontraception som utökad dosering.
- Kommittén anser att de tillgängliga uppgifterna stödjer effekten av Seasonique och associerade namn som en utökad dosering av ett befintligt kombinerat oralt preventivmedel.
- Kommittén anser även att blödningsmönstret förknippat med användning av Seasonique och associerade namn varken utgör ett säkerhetsproblem eller minskar den kontraceptiva effekten, och att tillräcklig information i detta hänseende ingår i den föreslagna produktinformationen.

CHMP har därför rekommenderat att godkännandet/godkännandena för försäljning beviljas för vilket produktresumén, märkningen och bipacksedeln kvarstår i enlighet med de slutgiltiga versioner som uppnåddes vid samordningsgruppens förfarande som anges i bilaga III för Seasonique och associerade namn (se bilaga I).