

Anexo I

Lista das denominações, forma farmacêutica, dosagens, via de administração dos medicamentos, do requerente nos Estados Membros

Estado-Membro UE/EEE	Requerente	Nome (de fantasia)	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht The Netherlands	Seasonique Filmtabletten	0,15/0,03 mg e 0,01 mg	comprimido revestido por película	via oral
Bélgica	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht The Netherlands	Seasonique 0.15 mg/0.03 mg filmomhulde tabletten en 0.01 mg filmomhulde tabletten	0,15/0,03 mg e 0,01 mg	comprimido revestido por película	via oral
França	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht The Netherlands	Seasonique	0,15/0,03 mg e 0,01 mg	comprimido revestido por película	via oral
Alemanha	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht The Netherlands	Seasonique	0,15/0,03 mg e 0,01 mg	comprimido revestido por película	via oral
Itália	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht The Netherlands	Seasonique	0,15/0,03 mg e 0,01 mg	comprimido revestido por película	via oral
Polónia	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht The Netherlands	Seasonique	0,15/0,03 mg e 0,01 mg	comprimido revestido por película	via oral

Roménia	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht The Netherlands	SEASONIQUE 150 micrograme/30 micrograme și 10 micrograme comprimate filmate	0,15/0,03 mg e 0,01 mg	comprimido revestido por película	via oral
Eslováquia	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht The Netherlands	Seasonique	0,15/0,03 mg e 0,01 mg	comprimido revestido por película	via oral
Eslovénia	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht The Netherlands	Seasonique 0,15 mg/0,03 mg in 0,01 mg filmsko obložene tablete	0,15/0,03 mg e 0,01 mg	comprimido revestido por película	via oral

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para o parecer positivo apresentados pela Agência Europeia de Medicamentos

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de Seasonique e nomes associados (ver Anexo I)

O Seasonique é um contraceptivo oral de regime alargado de 91 dias que consiste numa associação de dose fixa de levonorgestrel 150 µg/etinilestradiol 30 µg durante 84 dias, seguida da administração de etinilestradiol 10 µg comprimidos revestidos por película durante 7 dias. O levonorgestrel (LNG) é um progestagénio conhecido por inibir a ovulação, ao passo que o etinilestradiol (EE) de dose baixa, um estrogénio, garante um controlo da supressão folicular ovárica e confere estabilidade ao endométrio de forma a minimizar a metrorragia. Devido ao teor baixo em estrogénio, a preparação pertence aos chamados contraceptivos orais combinados (COC) de dose baixa.

Ambas as substâncias ativas já se encontram autorizadas nesta associação, nesta dosagem e numa dosagem mais baixa (LNG 100 µg/EE 20 µg). O Seasonique está autorizado em alguns países fora da União Europeia (UE).

O pedido de Autorização de Introdução no Mercado por procedimento descentralizado foi apresentado nos termos do n.º 3 do artigo 28.º da Diretiva 2001/83/CE, em conformidade com o artigo 10.º-B da Diretiva 2001/83/CE. A indicação proposta para o Seasonique era «contraceção oral».

Durante o procedimento descentralizado, o Estado-Membro Objeter (EMO) considerou que a eficácia contraceptiva do Seasonique não fora demonstrada de forma suficiente. Com efeito, considerando que, no estudo principal PSE-301, o método clássico de Poisson não conseguiu atingir a precisão adequada para o IC de 95 % da estimativa pontual do Índice de Pearl (IP) global para o Seasonique em mulheres com idades compreendidas entre os 18 e os 35 anos (estimativa pontual de 0,76, IC de 95 % de 0,16–2,22), o requerente apresentou análises adicionais com um método de *bootstrap* para o cálculo do IC de 95 %. Com este método, escolhido *post hoc*, a precisão adequada relativamente aos requisitos para métodos contraceptivos orais na Norma Orientadora do CHMP sobre a investigação clínica dos contraceptivos esteroides em mulheres (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev. 1) seria atingida (dependendo da simulação de *bootstrap* específica) com uma estimativa pontual de 0,76 e um IC de 95 % de (0,0–1,76).

Além disso, o EMO considerou que o padrão hemorrágico não é favorável e não foi capaz de excluir um potencial impacto na adesão ao tratamento e na eficácia contraceptiva.

O procedimento descentralizado foi concluído no dia 210, tendo a maioria dos Estados-Membros Envolvidos (EME) concordado com as conclusões do Estado-Membro de Referência (EMR), exceto a Alemanha, que chamou a atenção para um potencial risco grave para a saúde pública. Por conseguinte, foi desencadeado um procedimento de consulta no CMDh. As análises adicionais, incluindo ambos os braços (DP3-84/30 [dose mais alta de EE do que Seasonique nos últimos 7 dias do ciclo] e DP3-84/10 [Seasonique]) do estudo principal PSE-301 e do estudo de suporte PSE-302, não forneceram uma estimativa mais fiável da eficácia contraceptiva do Seasonique, apesar do aumento do tamanho da amostra e do consequente IP mais elevado de 1,67 (IC de 95 % 0,91–2,80). Deste modo, considerando que a principal preocupação avançada pela Alemanha não foi esclarecida durante o procedimento de consulta do CMDh, a questão foi remetida para o CHMP.

Avaliação crítica

O programa de desenvolvimento clínico para o Seasonique incluiu dois ensaios clínicos aleatorizados de fase III, o estudo principal PSE-301 e um estudo de suporte, PSE-302, concebidos especificamente para avaliar os resultados da biopsia do endométrio, os quais foram realizados nos Estados Unidos.

Eficácia contraceptiva

No estudo principal PSE-301, observaram-se 3 gravidezes com Seasonique em 1578 ciclos de 91 dias em 621 mulheres com idades compreendidas entre os 18 e os 35 anos, o que resultou num IP global de 0,76, com um IC de 95 % de 0,16–2,22 utilizando o modelo de Poisson. Conforme referido, durante o procedimento descentralizado, o requerente apresentou uma análise adicional com o método de *bootstrap*, que atingiu uma precisão adequada para métodos contraceptivos, conforme demonstrado pelo IC de 95 %: 0,0–1,76. Contudo, surgiram questões relativamente às propriedades de probabilidade de cobertura desta análise *post hoc*. O CHMP solicitou o aconselhamento do Grupo de Trabalho em Bioestatística (Biostatistics Working Party, BSWP) relativamente à validade deste método no presente caso.

O CHMP apoiou a posição do BSWP, que considerou que o método de *bootstrap* é, de um modo geral, inadequado para o cálculo dos intervalos de confiança para um IP; ainda mais neste exemplo, onde não foi especificado previamente e só foi utilizado após a obtenção de resultados negativos com a análise mais convencional. O IP calculado através do método de Poisson foi, assim, considerado aceitável, tendo em consideração que o regime alargado do Seasonique é apenas uma modificação ligeira de um produto existente.

Com efeito, a associação hormonal LNG 150 µg/EE 30 µg foi aprovada como contraceptivo na UE há mais de 35 anos e a sua eficácia está bem documentada.

Mais ainda, o requerente realizou um estudo não comparativo de farmacodinâmica (FD) DR-105-101 durante um ciclo alargado de 91 dias (84 dias com LNG/EE, seguidos de 7 dias apenas com EE). Para a análise, este período foi dividido em dois períodos de 28 dias e um período de 35 dias. Ocorreu ovulação em duas participantes (5,71 % das mulheres) durante o segundo período de 28 dias, uma das quais também ovulou no terceiro período, resultando numa taxa de atividade ovárica geral de 2,86 (IC de 95 %: 0,78–7,22) ao longo de um período de 91 dias. A ausência de um braço comparador foi considerada justificada dado que o mecanismo de ação desta associação hormonal nesta dose é bem conhecido e que as únicas diferenças entre o Seasonique e os produtos existentes com associações de LNG/EE são a duração do tratamento (84 dias *versus* 21 dias, respetivamente) e a administração de 10 µg de EE durante os últimos 7 dias do ciclo, em lugar de um período sem hormonas (PSH), respetivamente. Além disso, vários estudos de farmacodinâmica publicados demonstraram que o grau de inibição da ovulação é aumentado com um PSH mais curto. Os níveis de hormona folículo-estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), estradiol e inibina B foram suprimidos com maior eficácia quando a duração do PSH foi reduzida de 7 para 3 ou 4 dias por ciclo de tratamento de 28 dias (Willis, 2006). Esta supressão mais acentuada foi igualmente demonstrada com um regime de 24/4 de drospirenona 3 mg/EE 2 µg comparativamente ao regime padrão de 21/7 (Klipping, 2008), para o regime oral de 24/4 com acetato de nomegestrol/17β-estradiol comparativamente ao regime de 21/7 (Christin-Maitre, 2011) e para um regime de 23 dias de 0,075 mg de gestodeno/20 µg EE comparativamente a um regime de 21 dias (Spona, 1996). Foi ainda demonstrado na literatura que a eliminação do PSH está associada a uma melhor inibição da atividade ovárica. Um estudo publicado

com três braços de diferentes contraceptivos orais combinados (COC) reportou que as mulheres tratadas com um regime contínuo de 28 dias apresentaram uma supressão folicular mais acentuada do que as mulheres que receberam ainda 10 µg EE durante cinco dias ou que tiveram um PSH de 7 dias (Schlaff, 2004). Um outro estudo de farmacodinâmica publicado reportou que um regime contínuo de COC com Levonorgestrel/EE e norgestimato/EE resultou numa supressão folicular mais eficaz do que o mesmo regime posológico de COC com um PSH mensal de 7 dias (Birtch, 2006). Com base nos resultados destes estudos clínicos publicados, espera-se que o Seasonique tenha um maior controlo sobre a ovulação, levando, por sua vez, a uma maior eficácia contraceptiva comparativamente aos convencionais COC de LNG/EE de 21/7 dias, pelo que não é considerado obrigatório um estudo comparativo de farmacodinâmica relativamente aos COC convencionais de LNG/EE de 21/7 dias.

Mais ainda, os COC convencionais de 21/7 dias contendo LNG 150 µg/EE 30 µg são amplamente utilizados e, de acordo com a respetiva Informação do Medicamento em alguns Estados-Membros, o ciclo pode ser alargado para 2 meses, sem PSH. Deste modo, considera-se que a ausência de um PSH não diminui a eficácia contraceptiva e o CHMP considerou que a eficácia contraceptiva bem documentada da associação de LNG 150 µg/EE 30 µg de 28 dias pode ser extrapolada para o regime com Seasonique.

Os resultados obtidos em ensaios clínicos com Seasonique são adicionalmente apoiados por dados de pós-comercialização no mercado. Com base em dados externos à UE, desde a primeira autorização em 2006 até dezembro de 2013, embora a exposição estimada seja de 385 901 mulheres-anos, apenas foram notificadas 10 gravidezes, resultando numa taxa de notificação de gravidez de 0,0026 %.

Além disso, um estudo retrospectivo com a duração de um ano, em mulheres com idades compreendidas entre os 15 e os 40 anos de idade, demonstrou que as taxas de gravidez notificadas foram menores com o CO de regime alargado (84/7) do que com regimes «padrão» (21/7 e 24/4). Este estudo incluiu 52 664 mulheres (média de idades de 27,3 anos) na análise de 84/7 *versus* 21/7 (n=26 332 em ambos os grupos) e 50 694 (média de idades de 27,8 anos) na análise de 84/7 *versus* 24/4 (n=25 347 em ambos os grupos). As taxas de gravidez ao fim de um ano foram, em termos estatísticos, significativamente mais baixas com o regime de 84/7, em comparação com os regimes de 21/7 (4,4 % *versus* 7,3 %; p<0,0001) e de 24/4 (4,4 % *versus* 6,9 %, p<0,0001). Foram igualmente observadas taxas de gravidez significativamente mais elevadas, em termos estatísticos, com os regimes de 21/7 e 24/4, em comparação com o regime de 84/7 (p<0,0001) nas coortes de 2 e 3 anos (Howard *et al.* 2014). Alguns membros do CHMP consideraram que esta publicação não é aceitável como prova de eficácia contraceptiva dos regimes de ciclo alargado, na medida em que este tipo de estudo apresenta predisposição para diversos tipos de fatores confundidores (duração de uso dos diferentes COC, intenção de gravidez, utilização por outros motivos que não a contraceção). Apesar destas limitações, pelo menos esta publicação não suporta uma eficácia contraceptiva reduzida associada ao regime de 84/7.

De realçar que as análises combinadas, incluindo ambos os braços (DP3-84/30 [dose mais alta de EE do que Seasonique nos últimos 7 dias do ciclo] e DP3-84/10 [regime do Seasonique]) do estudo principal PSE-301 e do estudo de suporte PSE-302, resultaram num IP mais elevado de 1,67 (IC de 95 % 0,91–2,80). Contudo, no braço DP3-84/30 do estudo PSE-301, para 3 em cada 9 gravidezes incluídas na análise como «em tratamento», não foi possível confirmar a responsabilidade do medicamento; com efeito, com base nos dados disponíveis, estas gravidezes poderão ser consideradas «fora do tratamento». O estudo PSE-302 incluiu um número limitado de ciclos de exposição e não foi concebido para avaliação do IP. Por estes motivos, o CHMP não considerou este IP mais elevado como relevante na avaliação da eficácia do Seasonique.

Concluindo, embora o estudo de FD não tenha incluído um braço comparativo, com base na abundância de resultados de estudos clínicos publicados e considerando que o regime alargado no caso do Seasonique é uma modificação ligeira relativamente a produtos existentes, espera-se que o Seasonique tenha um maior controlo sobre a ovulação comparativamente aos produtos existentes com associações de LNG/EE, cuja eficácia está bem documentada. Os dados FD mostraram que a eficácia da inibição ovárica do Seasonique está dentro do intervalo observado para outros contraceptivos de associação hormonal aprovados. Mais ainda, a taxa de gravidez observada no ensaio clínico de fase III foi relativamente baixa (IP<1) e não foram detetados sinais de eficácia reduzida na vasta experiência obtida na pós-comercialização no mercado. Assim sendo, o CHMP considerou a eficácia do Seasonique adequadamente demonstrada.

Padrão hemorrágico

O padrão hemorrágico do Seasonique foi comparado com o regime padrão de ciclos de 21/7 dias (Nordette, LNG 150 µg/EE 30 µg e PSH de 7 dias) no estudo PSE 302. Embora, com base em mulheres que completaram mais de um ano de tratamento, a descontinuação devido a acontecimentos adversos de hemorragia/*spotting* tenha sido mais frequente no grupo do Seasonique (7,4 %) do que no grupo do comparador (1,1 %), o número médio total de dias de hemorragia/*spotting* (incluindo hemorragias programadas e não programadas) por doente-mês foi semelhante, ou seja, 4,4 dias tanto para o Seasonique como para o medicamento comparador. Deste modo, foi solicitado ao requerente que realizasse análises adicionais relativamente ao padrão hemorrágico, com base em três regras de extrapolação, para incluir mulheres que abandonaram precocemente o tratamento e para extrapolar esses dados para a duração total planeada do estudo PSE-302 de um ano.

O número total de dias com hemorragia/*spotting* na duração planeada do estudo de um ano foi superior no grupo do Seasonique ao do grupo do comparador (média de 61–62 *versus* 55–56, dependendo da regra de extrapolação). Conforme previsto, devido ao regime alargado, o número total de hemorragias programadas/*spottings* dentro da duração planeada do estudo foi três vezes mais baixo para o Seasonique do que para o comparador (média de 11 *versus* 33). Inversamente, o número total de hemorragias não programadas/*spottings* foi duas vezes superior para o Seasonique em relação com o comparador (média de 53 *versus* 24).

Um número semelhante de doentes notificou a ocorrência de hemorragia não programada de cada tipo de gravidade: 64 (80,0 %) e 69 (78,4 %) no caso de hemorragia ligeira, 42 (52,5 %) e 42 (47,7 %) no caso de hemorragia moderada e 14 (17,5 %) e 13 (14,8 %) no caso de hemorragia intensa, nos grupos do Seasonique e do comparador, respetivamente.

Em consonância com estes achados, os resultados laboratoriais demonstraram que o perfil de hemorragia não programada/*spotting* com Seasonique não conduziu a alterações clinicamente significativas.

A adesão global ao tratamento no caso de todas as doentes tratadas foi ≥97 % no estudo principal e ≥98 % no estudo de suporte. Observaram-se taxas de abandono comparáveis no Estudo PSE-302 para o grupo do Seasonique (51,6 %) e para o grupo do comparador (49,5 %). As taxas de abandono comparáveis, incluindo descontinuação por acontecimentos adversos, foram igualmente observadas num estudo aberto, aleatorizado e de fase II, que comparou o Seasonique (34,5 %) com dois CO de 28 dias (35,2 % e 39,1 %) em 265 mulheres, durante oito meses.

Em conclusão, conforme demonstrado no estudo PSE-302, o número total de dias de hemorragia/*spotting* foi mais elevado para o Seasonique do que para o comparador, o Nordette. O maior número de dias de hemorragia não programada/*spotting* com Seasonique não pareceu ter qualquer efeito na adesão, em comparação com o outro CO de 21/7 dias. Esta questão foi adicionalmente suportada pela ausência de anemia ou alterações clinicamente importantes nos resultados laboratoriais, em comparação com o COC de 21/7 dias. Por conseguinte, o CHMP considerou que o padrão hemorrágico com Seasonique não constitui um problema de segurança para as mulheres nem reduz a eficácia contraceptiva, tendo já sido incluídos dados adequados neste aspeto na Informação do Medicamento proposta.

Plano de gestão dos riscos

Durante o Procedimento Descentralizado anterior relativamente ao Seasonique, foi apresentado e acordado um plano de gestão dos riscos. O CHMP não efetuou modificações adicionais.

Relação risco-benefício geral

Depois de analisar todos os dados apresentados pelo requerente e o parecer do BSWP, o CHMP considerou ter sido adequadamente demonstrada a eficácia contraceptiva do Seasonique. O CHMP concluiu ainda que o padrão hemorrágico associado ao uso do Seasonique não constitui um problema de segurança nem provocou uma redução da eficácia. O CHMP foi de opinião que a relação risco-benefício do Seasonique e nomes associados é considerada favorável.

Fundamentos para o parecer positivo

Considerando que

- o Comité teve em conta a notificação do procedimento de consulta desencadeado pela França nos termos do n.º 4 do artigo 29.º da Diretiva 2001/83/CE. A Alemanha considerou que a concessão da Autorização de Introdução no Mercado constitui um potencial risco grave para a saúde pública,
- o Comité analisou todos os dados apresentados pelo requerente em apoio da eficácia do Seasonique e nomes associados na contraceção oral como um regime alargado,
- o Comité é de opinião que os dados disponíveis apoiam a eficácia do Seasonique e nomes associados como regime alargado de um contraceptivo oral combinado existente,
- o Comité considera também que o padrão hemorrágico associado à utilização do Seasonique e nomes associados nem constitui um problema de segurança nem reduz a eficácia contraceptiva, existindo informações adequadas incluídas na Informação do Medicamento proposta neste aspeto,

o CHMP recomendou a concessão da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado, para a(s) qual(is) o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo permanecem em conformidade com as versões finais redigidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação, conforme mencionado no Anexo III, relativamente ao Seasonique e nomes associados (ver Anexo I).

Anexo III

Resumo das Características do Medicamento, Rotulagem e Folheto informativo

O Resumo das Características do Medicamento, Rotulagem e Folheto informativo válidos constituem as versões finais obtidas durante o procedimento do grupo de Coordenação.