

Levosert Gedeon Richter - sammendrag av bytte

Preparat (generika og referanse)	<p>Generika: Levosert «Gedeon Richter» intrauterint innlegg, 20 mikrog/24 timer</p> <p>Referanse: Mirena «Bayer» intrauterint innlegg, 20 mikrog/24 timer</p>	
ATC-kode	G02BA03	
Søkergrunnlag generisk	Artikkel 10(3) - hybrid søknad	
Bioekvivalensstudier	<p>The applicant conducted a single multicentre study (LVS-20) to demonstrate the therapeutic noninferiority of Levosert® compared with Mirena® in the treatment of menorrhagia (heavy menstrual bleeding); as it is not possible to demonstrate bioequivalence through conventional bioavailability studies.</p> <p>Another (on-going) study (M360-L102) to demonstrate contraceptive efficacy of Levosert is provided for the proposed contraception indication. (A Phase 3, Randomized, Multi-Centre, Open-Label Study of a Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System for Long-Term, Reversible Contraception). The study is on-going with an intended duration of use for Levosert of 10 years.</p>	
Indikasjon / pasientgruppe	<p>Mirena</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antikonsepsjon • Idiopatisk menoragi • Beskyttelse mot endometriehyperplasi ved substitusjonsbehandling med østrogen. 	<p>Levosert</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prevensjonsmiddel • Behandling av store menstruasjonsblødninger
Farmakologiske egenskaper (fra SPC)	<p>Farmakoterapeutisk gruppe: Livmorinnlegg med progestogen</p> <p>Farmakodynamiske egenskaper: Den preventive virkningsmekanismen til intrauterint innlegg med levonorgestrel er hovedsakelig basert på hormonelle effekter som frembringer følgende endringer: forhindrer spredning av endometrium, fortykkelse av slimhinnen som hindrer spermier i å passere, hemmer eggøsning hos noen kvinner. Ved idiopatisk menoragi reduseres blodtap mest sannsynlig ved at intrauterint innlegg med</p>	

	<p>levonorgestrel hindrer proliferasjon av endometrium.</p> <p>Farmakokinetiske egenskaper: Den innledende in vivo frigjøringshastigheten på 20,1 mikrogram/dag av levonorgestrel fra Levosert reduseres til 17,5 mikrogram/dag i løpet av det første året og 8,6 mikrogram/dag i løpet av det sjette året (ca. samme tall som for Mirena). Det gjennomsnittlige distribusjonsvolumet for levonorgestrel er ca. 106 liter. Levonorgestrel er i stor utstrekning bundet til proteiner (hovedsakelig kjønnsormonbindende globulin (SHBG) og blir i stor grad metabolisert til et stort antall inaktive metabolitter som skilles ut via fæces og urin. Halveringstiden, som hovedsakelig utgjøres av metabolittene, er ca. 1 dag.</p>	
Kvalitativ sammensetning	<p>Mirena</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polydimetylsiloksan elastomer • Silika, kolloidal vannfri • Polyetylen • Bariumsulfat • Jernoksid (E 172) 	<p>Levosert</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polydimetylsiloksan (PDMS)-beholder • Polydimetylsiloksan (PDMS)-membran • T-ramme av polyetylen med lav tetthet med 20-24 % bariumsulfat • Polypropylentråd • Kobberftalocyanin, blå
Vurdering i Assessment Report	<p>For indikasjonen menoragi: “Overall, Levosert 20 was demonstrated to be non-inferior to Mirena for the treatment of menorrhagia using the specified non-inferiority margin which is considered adequate to confirm equivalence of the two treatments in the treatment of menorrhagia”.</p> <p>For indikasjonen antikonsepsjon: “An adequate number of study participants from the MITT population completed at least study Year 6 for the purpose of efficacy evaluation (n=321, i.e. >200), with no pregnancies reported for >5.000 28-day cycles for the sixth year of Levosert use. For each study year, for the overall Levosert MITT population, the difference between the point estimate for the primary efficacy endpoint (Pearl Index) and the upper bound of the 95% confidence interval did not exceed the limit maximum of 1 unit. Over the first six years of Levosert use, life table calculations on pregnancy for each of the <i>a priori</i> defined subgroups (age, parity, BMI, race and inserter type) for the MITT population gave the same overall efficacy conclusions as the Pearl Index. These results support the Applicant’s proposal to extend the</p>	

	<p>duration of use for Levosert up to 6 years”.</p> <p>Overall, there were no additional safety concerns related to the sixth year of Levosert use as compared to the previous 5-year extension submission. As the MAH has sufficiently replied to all clinical questions, and the benefit-risk profile for Levosert used as intrauterine anti-conception remains positive, the application is approvable (from a clinical point of view).</p>
<p>Opptak på byttelisten i henhold til Byttegruppens retningslinjer</p>	<p>Levosert er godkjent etter artikkel 10(3) hybrid søknad. Det er ikke krav til bioekvivalensstudier for dette søkergrunnlaget. Det er gjort en terapeutisk ekvivalensstudie for indikasjonen menoragi, samt at det pågår en klinisk studie for å sammenligne den preventive effekten. Levosert er per dags dato godkjent for bruk i 6 år</p> <p>Kommentar om administrasjonsutstyret: Mirena og Levosert er noe ulike mhp. håndgrepet; Mirena er utformet for å administreres med én hånd mens Levosert må administreres ved hjelp av to hender. Da administrasjonsutstyret for Levosert er likt administrasjonsutstyret for kobberspiraler, må det antas at helsepersonell som håndterer disse legemidlene er kjent med det aktuelle utstyret. Legemidlene administreres kun av helsepersonell.</p> <p>Mirena har en ekstra indikasjon ift. Levosert, men dette skyldes ikke indikasjonspatent. Ulikheter i indikasjon er ikke til hinder for opptak på byttelisten.</p> <p>Byttegruppen har vurdert Mirena og Levosert som medisinsk likeverdige, og anbefaler opptak på byttelisten. Saken sendes på høring jf. Byttegruppens retningslinjer.</p>