

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der Europäischen Arzneimittel-Agentur für die Versagung

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Bewertung von Ethinylestradiol-Drospirenon 24+4 und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Ethinylestradiol-Drospirenon 24+4 ist ein kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK: kombinierte orale Kontrazeptiva) und enthält Ethinylestradiol 20 µg und das Gestagen Drospirenon 3 mg (EE/DRSP).

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, Bayer B.V., legte am 26. Januar 2009 über das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung eine Typ-II-Änderung für Ethinylestradiol-Drospirenon 24+4 und zugehörige Bezeichnungen vor (NL/H/1269, 1270/01/II/006), um eine Erweiterung der Indikation zu beantragen und in Abschnitt 4.1 „Anwendungsgebiete“ der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmen:

„Orale Verhütung für Frauen mit moderater Akne vulgaris. Diese Behandlung befreit Patientinnen nicht von einer gegebenenfalls erforderlichen spezifischen Aknebehandlung.“

Die Wirksamkeitsergebnisse bei der Behandlung von moderater Akne stammen aus zwei Placebo-kontrollierten Studien, die in Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“ der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels enthalten sind.

Am 28. Juni 2011 und 29. Juni 2011 leiteten Italien beziehungsweise Schweden ein Verfahren gemäß Artikel 6 Absatz 12 der Verordnung (EG) Nr. 1084/2003 der Kommission ein. Der CHMP wurde um sein Gutachten ersucht, ob das gesamte Nutzen-Risiko-Verhältnis für Ethinylestradiol-Drospirenon 24+4 in der vorgeschlagenen Indikation als annehmbar betrachtet wird, besonders angesichts des bekannten größeren Risikos von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) für DRSP-KOK im Vergleich mit Levonorgestrel-KOK, und leitete das Verfahren im Juli 2011 ein.

Mit der Einreichung der Antworten auf die Fragenliste des CHMP änderte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Antrag für die Indikation und kehrte zur Indikation wie folgt zurück:

„Behandlung von moderater Akne vulgaris nur bei Frauen, die oral verhüten wollen“.

Der CHMP berücksichtigte alle verfügbaren Daten für die beantragte Indikation im Hinblick auf die letztgenannte Formulierung.

Wirksamkeit

Akne ist eine Hauterkrankung der Talgdrüsenfollikel und zeigt Läsionen, die entweder *entzündlich* (d. h. Papeln, Pusteln und Knötchen) oder *nicht-entzündlich* (d. h. offene oder geschlossene Komedonen) sind.

Wenigstens vier pathophysiologische Ereignisse finden innerhalb Akne-befallener Haarfollikel statt: i) Androgen-vermittelte Anregung der Talgdrüsentätigkeit, ii) abnorme Verhornung (Keratinisierung), die zum Verschluss des Follikels führt (Komedonenbildung), iii) Vermehrung des Bakteriums *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) innerhalb des Follikels, iv) Entzündung.

Akne betrifft mehr als 50 % der Jugendlichen, setzt sich aber oft ins Erwachsenenalter fort. Das Durchschnittsalter bei der Vorstellung für die Behandlung beträgt 24 Jahre, wobei 10 % der Behandlungsbesuche stattfinden, wenn die Patienten zwischen 35 und 44 Jahre alt sind. Die soziale, psychologische, und emotionale Beeinträchtigung, die sich aus Akne ergeben kann, ist Berichten zufolge ähnlich zu derjenigen, die mit Epilepsie, Asthma, Diabetes und Arthritis in Zusammenhang steht. Narbenbildung kann zu lebenslangen Problemen in Bezug auf das Selbstwertgefühl führen.

Abhängig vom Vorhandensein der Läsionen reicht die Einteilung des Schweregrades von Akne von mild, moderat, mittelschwer bis schwer.

Zur Unterstützung dieser Indikation wurden zwei (A25083 und A25152) multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien durchgeführt, um die Wirksamkeit und die Sicherheit von EE/DRSP bei Frauen mit moderater Akne vulgaris zu bewerten.

Die gesamte Wirksamkeitseinschätzung von EE/DRSP für die Behandlung moderater Akne vulgaris bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Studien A25083 und A25152 beobachtet wurde, zeigt statistisch signifikante Antworten auf Behandlung mit EE/DRSP im Vergleich zu Placebo bei allen vier primären Wirksamkeitsvariablen (entzündliche Läsion, nicht-entzündliche Läsion, Gesamtzahl der Läsionen und Frauen mit einem „rein“ oder „nahezu rein“ auf der ISGA-Skala [ISGA: Investigator's Static Global Assessment]) und bei der Mehrheit der sekundären Wirksamkeitsvariablen (Papeln, Pusteln, geschlossene und offene Komedonen). Die in den Studien eingeschlossene Population wird als repräsentativ für die entsprechende Zielgruppe zur Behandlung von moderater Akne vulgaris betrachtet.

Nach sechs Monaten Behandlung zeigte EE/DRSP im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Abnahme von 15,6 % (49,3 % gegenüber 33,7 %) bei den entzündlichen Läsionen, 18,5 % (40,6 % gegenüber 22,1 %) bei den nicht-entzündlichen Läsionen und 16,5 % (44,6 % gegenüber 28,1 %) bei der Gesamtanzahl der Läsionen. Darüber hinaus zeigte ein höherer Prozentsatz von Versuchspersonen (11,8 %, 18,6 % gegenüber 6.8%), ein „rein“ oder „nahezu rein“ auf der ISGA-Skala. Wie oben erwähnt sind diese Ergebnisse im Abschnitt „Pharmakodynamische Eigenschaften“ der Produktinformation für EE/DRSP-KOK berücksichtigt.

Sicherheit

Das Sicherheitsprofil der EE/DRSP-KOK in der zugelassenen Indikation ist gut bekannt. Die größten Risiken, die mit ihrer Behandlung verbunden sind, sind venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) und Brustkrebs:

Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)

In Hinsicht auf das Risiko für VTE in Zusammenhang mit EE/DRSP-KOK konnte die EURAS-Studie (europaweit durchgeführte Studie) einen geringen Unterschied beim Risiko für VTE zwischen Drospirenon und anderen KOK nicht ausschließen. Dieses relative Risiko ist ähnlich groß wie das in vorherigen Studien für Desogestrel/Gestoden enthaltende orale Kontrazeptiva im Vergleich zu Levonorgestrel enthaltenden oralen Kontrazeptiva nachgewiesene Risiko. Dies wurde durch Fallkontrollstudien bestätigt, die konsistente Ergebnisse mit einem 2fach bis 3fach größeren Risiko für Drospirenon gegenüber Levonorgestrel enthaltende orale Kontrazeptiva zeigten.

Die jüngste, im Januar 2012 abgeschlossene Überprüfung durch die Arbeitsgruppe Pharmakovigilanz (PhVWP) bestätigte, dass DRSP enthaltende orale Kontrazeptiva mit einem höheren Risiko für VTE verbunden sind als Levonorgestrel enthaltende KOK und dass das Risiko ähnlich demjenigen für Desogestrel/Gestoden enthaltende KOK sein kann.

Dies ist ein wichtiger Umstand, der bei der Auswahl eines oralen Kontrazeptivums berücksichtigt werden muss und der in der klinischen Praxis EE/DRSP-KOK als erste Wahl für Verhütung ausschließen kann.

Brustkrebs

In Hinsicht auf das Brustkrebsrisiko zeigte die bis heute größte Metaanalyse, die 53297 Frauen mit Brustkrebs und 100239 Kontrollen einschloss, dass die gegenwärtige Anwendung von KOK mit einem relativen Risiko (RR) von 1,24 (95 %-Konfidenzintervall 1,15–1,33) verbunden ist. Wenn darüber hinaus die Daten nach dem Alter bei der ersten Anwendung analysiert wurden, wiesen Frauen, die die Einnahme von oralen Kontrazeptiva vor dem Alter von 20 Jahren begannen, ein höheres Risiko für

Brustkrebs auf als diejenigen, die später begannen (RR = 1,22, 95 %-Konfidenzintervall 1,17–1,26; *Lancet* 1996).

Insgesamt ist das Sicherheitsprofil der EE/DRSP enthaltenden oralen Kontrazeptiva von ihrer Anwendung zur oralen Verhütung bekannt und mit seltenen aber ernsten unerwünschten Ereignissen (d. h. VTE und Brustkrebs) verbunden. Das mit VTE verbundene Risiko ist für EE/DRSP enthaltende orale Kontrazeptiva im Vergleich zu anderen KOK höher.

Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte ein Risikominimierungsprogramm vor, um die sichere Anwendung von EE/DRSP-KOK zu gewährleisten und die mögliche zulassungsüberschreitende Anwendung nach der Zulassung der beantragten Indikation zu begrenzen.

Der genaue Inhalt des vorgeschlagenen Weiterbildungsprogramms sollte mit den zuständigen nationalen Behörden nach der Zulassung der kombinierten Indikation vereinbart werden. Allgemeine Mittel (z. B. Vorträge, Konferenzen, Symposien), die auf Leistungserbringer im Gesundheitswesen abzielen, wurden als Weiterbildungsmaterial für verschreibende Ärzte vorgeschlagen. Dabei sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis der EE/DRSP-Anwendung bei der Zielgruppe hervorgehoben und von der zulassungsüberschreitenden Anwendung abgeraten werden. Des Weiteren sollte den Patientinnen gegenüber hervorgehoben werden, dass die Behandlung moderater Akne mit EE/DRSP auf Patientinnen beschränkt ist, die tatsächlich hormonale Verhütung benötigen.

Darüber hinaus und um die Wirksamkeit des Weiterbildungsprogramms mit der konsequenten Überwachung der Verordnungspraxis für EE/DRSP-KOK in Europa zu überwachen wurden zwei Arzneimittelverbrauchsstudien vorgeschlagen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtete sich, das Weiterbildungsprogramm weiter zu verbessern und zu erweitern, wenn der Anteil der Verschreibungen für die Behandlung von moderater Akne bei Frauen, die nicht oral verhüten wollen, in beiden Arzneimittelverbrauchsstudien höher als 10 % läge.

Der CHMP war der Ansicht, dass die durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung nicht ausreichend seien, um die sichere und wirksame Anwendung von EE/DRSP in der spezifischen beantragten klinischen Situation zu gewährleisten. Es wird erwartet, dass der Verordnungsratgeber einen geringen Einfluss auf die Einhaltung und die Erfüllung der Produktinformationen ausübt.

Gesamte Nutzen-Risiko-Bewertung

Die Gesamtwirksamkeit von EE/DRSP zur Behandlung von moderater Akne vulgaris bei Frauen im gebärfähigen Alter wurde in den zwei Placebo-kontrollierten Studien A25083 und A25152 gezeigt. Statistisch signifikante Antworten auf die Behandlung mit EE/DRSP im Vergleich zu Placebo wurden bei allen vier primären Wirksamkeitsvariablen beobachtet (entzündliche Läsion, nicht-entzündliche Läsion, Gesamtzahl der Läsionen und Frauen mit einem „rein“ oder „nahezu rein“ auf der ISGA-Skala). Die mittlere Differenz, die bei der Abnahme der Gesamtzahl der Läsionen beobachtet wurde, beträgt 16 % zwischen EE/DRSP und Placebo.

Das Sicherheitsprofil von EE/DRSP ist von seiner Anwendung zur oralen Verhütung bekannt. Die Behandlung mit EE/DRSP ist mit Risiken für venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) und für Brustkrebs verbunden. Diesbezüglich bestätigte eine neue Sicherheitsüberprüfung, die im Januar 2012 durch die Arbeitsgruppe Pharmakovigilanz durchgeführt wurde, dass DRSP enthaltende orale Kontrazeptiva mit einem höheren Risiko für VTE verbunden sind als Levonorgestrel enthaltende orale Kontrazeptiva und dass das Risiko ähnlich zu demjenigen für Desogestrel/Gestodene enthaltende orale Kontrazeptiva sein kann. Dies ist ein wichtiger Umstand beim Verschreiben eines oralen

Kontrazeptivums und kann in der klinischen Praxis EE/DRSP-KOK als erste Wahl für die Verhütung ausschließen.

Im Hinblick auf das Brustkrebsrisiko zeigten veröffentlichte Daten, dass die derzeitige Anwendung von KOK mit einem relativen Risiko (RR) von 1,24 (95 %-Konfidenzintervall 1,15–1,33) verbunden ist. Des Weiteren wiesen Frauen, die die Einnahme von oralen Kontrazeptiva vor dem Alter von 20 Jahren begannen, ein höheres Risiko für Brustkrebs auf als diejenigen, die später begannen (RR = 1,22, 95 %-Konfidenzintervall 1,17–1,26; *Lancet* 1996).

Insgesamt ist das Sicherheitsprofil der EE/DRSP enthaltenden oralen Kontrazeptiva bekannt und mit ersten unerwünschten Ereignissen (d. h. VTE und Brustkrebs) verbunden. Das mit VTE verbundene Risiko ist höher für EE/DRSP enthaltende orale Kontrazeptiva im Vergleich zu anderen KOK.

In Anbetracht aller oben angeführten Punkte und der Tatsache, dass Akne bei jungen Frauen ein häufiges Leiden ist, erhob der Ausschuss Bedenken, dass eine positive Wirkung, die die Patientin durch die Anwendung von EE/DRSP bemerkt, die Motivation verringern würde, die Einnahme zu beenden, wenn der Bedarf für die Verhütung aufhört, und es daher nicht möglich wäre zu gewährleisten, dass die Anwendung des Arzneimittels nur auf die Behandlung von moderater Akne vulgaris bei Frauen, die oral verhüten wollen, beschränkt sein würde. Dies ist besorgniserregend, da das Risiko für venöse Thromboembolien für Drospirenon enthaltende orale Kontrazeptiva höher ist (etwa 2-fach) als für Levonorgestrel enthaltende orale Kontrazeptiva.

Der CHMP prüfte die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, um die sichere Anwendung von EE/DRSP-KOK zu gewährleisten und die mögliche zulassungsüberschreitende Anwendung nach der Zulassung der beantragten Indikation zu begrenzen. Namentlich waren diese Maßnahmen das Weiterbildungsprogramm und die Arzneimittelverbrauchsstudien, die vorgeschlagen wurden, um die Wirksamkeit der Maßnahmen zu überwachen. Diese wurden als nicht ausreichend erachtet, um die sichere und wirksame Anwendung von EE/DRSP in der spezifischen klinischen Situation zu gewährleisten. Es wird erwartet, dass der Verordnungsratgeber einen geringen Einfluss auf die Einhaltung und die Erfüllung der Produktinformation ausübt.

Somit wird die Möglichkeit zur Begrenzung der Dauer der Behandlung durch das vorgeschlagene Risikominimierungsprogramm nicht als realistisch oder ausreichend wirksam erachtet. Zusätzlich wird der doppelte Bedarf für Aknebehandlung und orale Verhütung durch die Patientin zur Zeit der Verschreibung bestehen. Tatsächlich wird der verschreibende Arzt prüfen, ob die Notwendigkeit für eine Behandlung gegen Akne zu Beginn des Verschreibungszeitraums vorliegt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zeigte nicht überzeugend, wie dies während der Behandlung gewährleistet werden kann. Ferner konnte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht zeigen, dass – sobald der Bedarf für orale Verhütung nicht mehr besteht – die Patientinnen auf andere Aknebehandlungen umgestellt werden. Daher bleiben Bedenken gegen die Möglichkeit unnötiger Exposition gegenüber EE/DRSP über längere Zeiträume allein aufgrund der Akneindikation. Bedenken bestehen auch, dass die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung unzureichend sind, um zu gewährleisten, dass EE/DRSP für die Akneindikation nur von Frauen, die orale Verhütung wünschen, angewendet wird.

Aufgrund der obigen Punkte ist der Ausschuss der Auffassung, dass die Einbeziehung der Behandlung der Akne vulgaris in die Indikation die Anwendung von EE/DRSP im Verhältnis zu sichereren KOK unnötig erhöhen kann und dass Minimierungsmaßnahmen, die eine annehmbare Risikohöhe in dieser klinischen Situation gewährleisten könnten, nicht ermittelt werden konnten.

Daher kommt der CHMP zu dem Schluss, dass der Änderungsantrag die Kriterien für die Zulassung nicht erfüllt, und empfiehlt die Versagung der Änderung der Zulassungsbedingungen für alle in Anhang I aufgeführten Arzneimittel.

Begründung für die Versagung

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss prüfte das Verfahren gemäß Artikel 6 Absatz 12 der Verordnung (EG) Nr. 1084/2003 der Kommission für Ethinylestradiol-Drospirenon 24+4 und zugehörige Bezeichnungen, das von Italien und Schweden eingeleitet wurde. Diese Mitgliedstaaten betrachteten die Genehmigung der Änderung als ein ernstes Risiko für die öffentliche Gesundheit aufgrund dessen, dass das gesamte Nutzen-Risiko-Verhältnis für Ethinylestradiol-Drospirenon 24+4 in der vorgeschlagenen Indikation als nicht annehmbar betrachtet wurde angesichts:
 - a) des bekannten größeren Risikos von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) für DRSP-KOK im Vergleich mit Levonorgestrel-KOK;
 - b) der möglichen Anwendung des Arzneimittels für Frauen, die in der Zielgruppe nicht eingeschlossen sind.
- Der Ausschuss prüfte alle verfügbaren Daten, die im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit vorgelegt wurden.
- Der Ausschuss nahm zur Kenntnis, dass die Gesamtwirksamkeit von EE/DRSP zur Behandlung gegen moderate Akne vulgaris bei Frauen im gebärfähigen Alter in zwei Placebo-kontrollierten Studien gezeigt wurde. Der CHMP erkannte die Wirksamkeit bei der Abnahme der Gesamtzahl der Läsionen an.
- Der Ausschuss prüfte das bekannte Sicherheitsprofil von EE/DRSP, vor allem das höhere Risiko, das mit VTE im Vergleich zu anderen verfügbaren oralen Kontrazeptiva verbunden ist.
- Der Ausschuss hielt die Bedenken für gerechtfertigt, die von den Mitgliedstaaten hinsichtlich der Fortsetzung der Anwendung von EE/DRSP zur Behandlung von moderater Akne erhoben wurden, wenn Verhütung nicht mehr notwendig ist. Für diesen Fall ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht annehmbar, wenn man das Risiko von seltenen aber ernstesten unerwünschten Ereignissen gegen den begrenzten klinischen Nutzen abwägt. Der Ausschuss war der Ansicht, dass die vorgeschlagenen Risikominimierungsmaßnahmen nicht gewährleisten würden, dass die Anwendung des Arzneimittels auf die Behandlung von moderater Akne nur bei Frauen, die orale Verhütung wünschen, beschränkt würde und konnte keine anderen Risikominimierungsmaßnahmen ermitteln, die solch ein Risiko verringern würden. Daher war der Ausschuss der Ansicht, dass der Änderungsantrag abgelehnt werden sollte. Der CHMP merkte an, dass andere Behandlungsoptionen für die Behandlung allein der Akne zur Verfügung stehen –

entschied der CHMP gemäß Artikel 32 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG, dass der Änderungsantrag die Kriterien für die Zulassung nicht erfüllt, und empfiehlt die Versagung der Änderung der Zulassungsbedingungen für Ethinylestradiol-Drospirenon 24+4 und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I).