

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την απόρριψη που παρουσιάστηκαν
από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. παράρτημα Ι)

Το Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 είναι συνδυασμένο αντισυλληπτικό που χορηγείται από το στόμα (COC) και περιέχει αιθινυλοιστραδιόλη 20 µg και το προγεστερινοειδές δροσπιρενόνη 3 mg (EE/DRSP).

Στις 26 Ιανουαρίου 2009, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ), ήτοι η Bayer B.V., υπέβαλε αίτηση τροποποίησης τύπου ΙΙ μέσω της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης για το Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (NL/H/1269, 1270/01/II/006), ζητώντας επέκταση της ένδειξης προκειμένου να συμπεριληφθεί στην παράγραφο 4.1 «Ανεπιθύμητες ενέργειες» της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) η ακόλουθη διατύπωση:

«Διά του στόματος χορηγούμενη αντισύλληψη για γυναίκες με μέτρια κοινή ακμή. Η θεραπεία αυτή μπορεί να χορηγηθεί, κατά περίπτωση, ως ειδική θεραπεία κατά της ακμής».

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας της μέτριας ακμής προκύπτει από δύο εικονικά ελεγχόμενες μελέτες οι οποίες περιλαμβάνονται στην παράγραφο 5.1 «Φαρμακοδυναμικά δεδομένα» της ΠΧΠ.

Στις 28 Ιουνίου 2011 και στις 29 Ιουνίου 2011, η Ιταλία και η Σουηδία αντίστοιχα κίνησαν διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 6 παράγραφος 12 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1084/2003 της Επιτροπής. Η CHMP κλήθηκε να διατυπώσει γνώμη σχετικά με το εάν η συνολική εικόνα οφέλους-κινδύνου του Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 στην προτεινόμενη ένδειξη είναι αποδεκτή, ιδίως υπό το πρίσμα του γνωστού αυξημένου κινδύνου φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΦΘΕ) που σχετίζεται με τα συνδυασμένα χορηγούμενα από το στόμα αντισυλληπτικά που περιέχουν δροσπιρενόνη σε σύγκριση με τα συνδυασμένα χορηγούμενα από το στόμα αντισυλληπτικά που περιέχουν λεβονοργεστρέλη (LNG), και κίνησε τη διαδικασία τον Ιούλιο του 2011.

Κατά την υποβολή των απαντήσεων στον κατάλογο των ερωτήσεων της CHMP, ο ΚΑΚ τροποποίησε την αίτηση για την ένδειξη και επέλεξε την εξής ένδειξη:

«Θεραπεία της μέτριας κοινής ακμής μόνο για γυναίκες που επιθυμούν αντισύλληψη χορηγούμενη από το στόμα».

Η CHMP εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα υπό το πρίσμα της τελευταίας διατύπωσης της αιτούμενης ένδειξης.

Αποτελεσματικότητα

Η ακμή είναι μια δερματική διαταραχή των σμηγματογόνων αδένων η οποία εκδηλώνεται είτε με φλεγμονώδεις βλάβες (π.χ. βλατίδες, φλύκταινες, οζίδια) είτε με μη φλεγμονώδεις βλάβες (π.χ. κλειστοί και ανοιχτοί φαγέσωρες).

Τουλάχιστον τέσσερα παθοφυσιολογικά συμβάματα λαμβάνουν χώρα στα τριχοθυλάκια που παρατηρείται ακμή: i) διέγερση της δραστηριότητας των σμηγματογόνων αδένων προερχόμενη από τα ανδρογόνα, ii) ανώμαλη κερατινοποίηση που οδηγεί σε πλήρωση των ωοθυλακίων (σχηματισμός φαγέσωρων), iii) πολλαπλασιασμός του βακτηρίου *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) στον θύλακα, iv) φλεγμονή.

Πάνω από το 50% των εφήβων εμφανίζει ακμή η οποία συνεχίζεται συχνά έως την ενηλικίωση. Η μέση ηλικία προσέλευσης για θεραπεία είναι τα 24 έτη, το δε 10% των επισκέψεων για θεραπεία είναι ασθενείς ηλικίας 35 έως 44 ετών. Οι κοινωνικής, ψυχολογικής και συναισθηματικής φύσεως διαταραχές που μπορούν να προκληθούν από την ακμή είναι παρόμοιες με τις διαταραχές που σχετίζονται με την επιληψία, το άσθμα, τον διαβήτη και την αρθρίτιδα. Η δημιουργία ουλών μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια προβλήματα αυτοεκτίμησης.

Ανάλογα με τις βλάβες η ακμή διακρίνεται σε ήπια, μέτρια, μετρίως σοβαρή και σοβαρή.

Προς στήριξη της εν λόγω ένδειξης, διενεργήθηκαν δύο τυχαίοποιημένες, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές μελέτες (A25083 και A25152) για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του προϊόντος EE/DRSP σε γυναίκες με μέτρια κοινή ακμή.

Η συνολική αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του EE/DRSP ως θεραπείας για τη μέτρια κοινή ακμή σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας κατά τη διάρκεια των μελετών A25083 και A25152 κατέδειξε στατιστικά σημαντική απόκριση στη θεραπεία με EE/DRSP σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, τόσο για τις τέσσερις κύριες μεταβλητές αποτελεσματικότητας (φλεγμονώδεις βλάβες, μη φλεγμονώδεις βλάβες, συνολικός αριθμός βλαβών και γυναίκες των οποίων το δέρμα αξιολογήθηκε ως «καθαρό» ή «σχεδόν καθαρό» βάσει της κλίμακας ISGA) όσο και για την πλειονότητα των δευτερευουσών μεταβλητών αποτελεσματικότητας (βλατίδες, φλύκταινες, κλειστοί και ανοιχτοί φαγέσωρες). Ο πληθυσμός που μετείχε στις μελέτες θεωρείται ενδεικτικός του αντίστοιχου πληθυσμού-στόχου για τη θεραπεία της μέτριας κοινής ακμής.

Μετά από έξι μήνες θεραπείας, διαπιστώθηκε για το EE/DRSP, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, στατιστικά και κλινικά σημαντική μείωση των φλεγμονωδών βλαβών, των μη φλεγμονωδών βλαβών και του συνολικού αριθμού των βλαβών της τάξεως του 15,6% (49,3% έναντι 33,7%), του 18,5% (40,6% έναντι 22,1%) και του 16,5% (44,6% έναντι 28,1%) αντίστοιχα. Επιπλέον, το ποσοστό των υποκειμένων το δέρμα των οποίων αξιολογήθηκε ως «καθαρό» ή «σχεδόν καθαρό» στην κλίμακα ISGA ήταν υψηλότερο κατά 11,8% (18,6% έναντι 6,8%). Όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, τα αποτελέσματα αυτά αποτυπώνονται στην παράγραφο «Φαρμακοκινητικά δεδομένα» των πληροφοριών προϊόντος για τα χορηγούμενα από το στόμα αντισυλληπτικά που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη / δροσπιρενόνη (EE/DRSP-COC).

Ασφάλεια

Η εικόνα ασφάλειας των EE/DRSP – COC στην εγκεκριμένη ένδειξη είναι ευρέως γνωστή. Οι πλέον σοβαροί κίνδυνοι που συνδέονται με τη θεραπεία με EE/DRSP – COC είναι τα φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια (ΦΘΕ) και ο καρκίνος του μαστού:

Φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια (ΦΘΕ)

Σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο ΦΘΕ που συνδέεται με EE/DRSP - COC, η μελέτη EURAS (μελέτη σε ευρωπαϊκό επίπεδο) δεν μπορεί να αποκλείσει μια μικρή διαφορά στον κίνδυνο ΦΘΕ μεταξύ της δροσπιρενόνης και άλλων συνδυασμένων χορηγούμενων από το στόμα αντισυλληπτικών. Το μέγεθος του σχετικού αυτού κινδύνου είναι παρόμοιο με αυτό που διαπιστώθηκε σε προηγούμενες μελέτες χορηγούμενων από το στόμα αντισυλληπτικών με δεσογεστρέλη/γεστοδένη κατά τη σύγκρισή τους με χορηγούμενα από το στόμα αντισυλληπτικά με λεβονοργεστρέλη. Η διαπίστωση αυτή ενισχύθηκε από συγκριτικές μελέτες οι οποίες παρήγαγαν συνεκτικά μεταξύ τους αποτελέσματα με διπλάσιο έως τριπλάσιο κίνδυνο από τη χρήση χορηγούμενων από το στόμα αντισυλληπτικών που περιέχουν δροσπιρενόνη έναντι εκείνων που περιέχουν λεβονοργεστρέλη.

Η πιο πρόσφατη εξέταση που διενήργησε η ομάδα εργασίας για τη φαρμακοεπαγρύπνηση, η οποία ολοκληρώθηκε τον Ιανουάριο του 2012, επιβεβαίωσε ότι τα χορηγούμενα από το στόμα αντισυλληπτικά που περιέχουν δροσπιρενόνη συνδέονται με μεγαλύτερο κίνδυνο ΦΘΕ σε σχέση με τα χορηγούμενα από το στόμα αντισυλληπτικά που περιέχουν λεβονοργεστρέλη, καθώς και ότι ο κίνδυνος ενδέχεται να είναι παρόμοιος με τον κίνδυνο που ενέχουν τα χορηγούμενα από το στόμα αντισυλληπτικά που περιέχουν δεσογεστρέλη/γεστοδένη.

Πρόκειται για έναν σημαντικό παράγοντα ο οποίος πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την επιλογή αντισυλληπτικών που χορηγούνται από το στόμα και ο οποίος ενδέχεται να αποκλείει τη χρήση των EE/DRSP – COC, στο πλαίσιο της κλινικής πρακτικής, ως αντισύλληψης πρώτης επιλογής.

Καρκίνος του μαστού

Σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, η μεγαλύτερη μετα-ανάλυση μέχρι σήμερα, στην οποία μετείχαν 53.297 γυναίκες με καρκίνο του μαστού και 100.239 μάρτυρες, κατέδειξε ότι η τρέχουσα χρήση των συνδυασμένων χορηγούμενων από το στόμα αντισυλληπτικών συνδέεται με σχετικό κίνδυνο (ΣΚ) 1,24 (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 1,15–1,33). Επιπλέον, κατά την ανάλυση των δεδομένων με βάση την ηλικία πρώτης χρήσης, διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες που ξεκίνησαν θεραπεία με χορηγούμενα από το στόμα αντισυλληπτικά πριν από την ηλικία των 20 ετών διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε σχέση με τις γυναίκες που ξεκίνησαν τη θεραπεία αργότερα, ΣΚ= 1,22 (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 1,17–1,26, *Lancet* 1996).

Συνολικά, η εικόνα ασφάλειας των χορηγούμενων από το στόμα αντισυλληπτικών που περιέχουν ΕΕ/DRSP είναι γνωστή από τη χρήση του συνδυασμού ως χορηγούμενης από το στόμα αντισύλληψης και σχετίζεται με σπάνιες πλην όμως σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. ΦΘΕ και καρκίνος του μαστού). Ο συναφής κίνδυνος ΦΘΕ είναι υψηλότερος με τα χορηγούμενα από το στόμα αντισυλληπτικά που περιέχουν ΕΕ/DRSP σε σύγκριση με άλλα συνδυασμένα χορηγούμενα από το στόμα αντισυλληπτικά.

Μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Ο ΚΑΚ υπέβαλε πρόγραμμα ελαχιστοποίησης κινδύνου προκειμένου να διασφαλίσει την ασφαλή χρήση των ΕΕ/DRSP - COC και να περιορίσει την πιθανή μη προβλεπόμενη χρήση τους μετά την έγκριση της αιτούμενης ένδειξης.

Το ειδικό περιεχόμενο του προτεινόμενου εκπαιδευτικού προγράμματος επρόκειτο να διαμορφωθεί από κοινού με τις εθνικές αρμόδιες αρχές μετά την έγκριση της συνδυασμένης ένδειξης. Ως εκπαιδευτικό υλικό για τους συνταγογράφους και τους παροχείς υπηρεσιών στον τομέα της υγείας προτάθηκαν εργαλεία γενικού περιεχομένου (π.χ. διαλέξεις, συνέδρια, συμπόσια) με έμφαση στη σχέση οφέλους-κινδύνου της χρήσης του συνδυασμού ΕΕ / DRSP στον πληθυσμό-στόχο, ούτως ώστε να αποθαρρύνεται η μη προβλεπόμενη χρήση και να επισημαίνεται στις ασθενείς ότι η θεραπεία της μέτριας ακμής με ΕΕ / DRSP ενδείκνυται μόνο για ασθενείς που όντως χρειάζονται ορμονική αντισύλληψη.

Επιπλέον, προτάθηκαν δύο μελέτες της χρήσης του φαρμάκου, με στόχο την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας του εκπαιδευτικού προγράμματος σε συνδυασμό με την παρακολούθηση των πρακτικών συνταγογράφησης των ΕΕ/DRSP - COC στην Ευρώπη. Ο ΚΑΚ δεσμεύθηκε επίσης να βελτιώσει και να διευρύνει περαιτέρω το εκπαιδευτικό πρόγραμμα σε περίπτωση που το ποσοστό συνταγογράφησης για τη θεραπεία της μέτριας ακμής σε γυναίκες που δεν επιθυμούν αντισύλληψη ήταν μεγαλύτερο από 10% σε αμφότερες τις συναφείς με τη χρήση του φαρμάκου μελέτες.

Η CHMP έκρινε ότι τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που πρότεινε ο ΚΑΚ δεν ήταν επαρκή για τη διασφάλιση της ασφαλούς και αποτελεσματικής χρήσης του ΕΕ/DRSP στην αιτούμενη κλινική κατάσταση. Ο οδηγός συνταγογράφησης αναμένεται να έχει μικρές επιπτώσεις στην τήρηση των πληροφοριών του προϊόντος και στη συμμόρφωση προς αυτές.

Γενική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Η συνολική αποτελεσματικότητα του ΕΕ/DRSP ως θεραπείας για τη μέτρια κοινή ακμή σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας καταδείχτηκε στις δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες A25083 και A25152. Στατιστικά σημαντική απόκριση στη θεραπεία με ΕΕ/DRSP έναντι του εικονικού φαρμάκου καταδείχτηκε και για τις τέσσερις κύριες μεταβλητές αποτελεσματικότητας (φλεγμονώδεις βλάβες, μη φλεγμονώδεις βλάβες, συνολικός αριθμός βλαβών και γυναίκες των οποίων το δέρμα αξιολογήθηκε ως «καθαρό» ή «σχεδόν καθαρό» βάσει της κλίμακας ISGA). Η μέση διαφορά που παρατηρήθηκε στη συνολική μείωση του αριθμού των βλαβών μεταξύ ΕΕ/DRSP και εικονικού φαρμάκου είναι 16%.

Η εικόνα ασφάλειας του προϊόντος EE/DRSP είναι γνωστή από τη χρήση του ως χορηγούμενης από το στόμα αντισύλληψης. Η θεραπεία με EE/DRSP συνδέεται με κίνδυνο φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΦΘΕ) και με κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Ως προς αυτό, μια πρόσφατη εξέταση της ομάδας εργασίας για τη φαρμακοεπαγρύπνιση, η οποία πραγματοποιήθηκε τον Ιανουάριο του 2012, επιβεβαίωσε ότι τα χορηγούμενα από το στόμα αντισυλληπτικά που περιέχουν δροσπιρενόνη συνδέονται με μεγαλύτερο κίνδυνο ΦΘΕ σε σχέση με τα χορηγούμενα από το στόμα αντισυλληπτικά που περιέχουν λεβονοργεστρέλη, καθώς και ότι ο κίνδυνος ενδέχεται να είναι παρόμοιος με τον κίνδυνο που ενέχουν τα χορηγούμενα από το στόμα αντισυλληπτικά τα οποία περιέχουν δεσογεστρέλη/γεστοδένη. Πρόκειται για έναν σημαντικό παράγοντα κατά τη συνταγογράφηση χορηγούμενων από το στόμα αντισυλληπτικών ο οποίος ενδέχεται να αποκλείει τη χρήση των EE/DRSP-COC, στο πλαίσιο της κλινικής πρακτικής, ως αντισύλληψης πρώτης επιλογής.

Σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, τα δημοσιευμένα δεδομένα κατέδειξαν ότι η τρέχουσα χρήση των συνδυασμένων χορηγούμενων από το στόμα αντισυλληπτικών συνδέεται με σχετικό κίνδυνο (ΣΚ) 1,24 (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 1,15–1,33). Επιπλέον, οι γυναίκες που ξεκίνησαν θεραπεία με χορηγούμενα από το στόμα αντισυλληπτικά πριν από την ηλικία των 20 ετών διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε σχέση με τις γυναίκες που ξεκίνησαν τη θεραπεία αργότερα, ΣΚ= 1,22 (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 1,17–1,26, *Lancet* 1996).

Συνολικά, η εικόνα ασφάλειας των χορηγούμενων από το στόμα αντισυλληπτικών που περιέχουν EE/DRSP είναι γνωστή και σχετίζεται με σπάνιες πλην όμως σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. ΦΘΕ και καρκίνος του μαστού). Ο συναφής κίνδυνος ΦΘΕ είναι υψηλότερος με τα χορηγούμενα από το στόμα αντισυλληπτικά που περιέχουν EE/DRSP σε σύγκριση με άλλα συνδυασμένα χορηγούμενα από το στόμα αντισυλληπτικά.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα ανωτέρω και το γεγονός ότι η ακμή είναι πολύ σύνηθες φαινόμενο στις νεαρές γυναίκες, η επιτροπή εξέφρασε την ανησυχία ότι μια ευεργετική επίδραση της θεραπείας με EE/DRSP θα μείωνε στην ασθενή την επιθυμία να διακόψει τη θεραπεία όταν πλέον δεν θα υπήρχε ανάγκη αντισύλληψης και, ως εκ τούτου, δεν θα ήταν εφικτό να διασφαλιστεί ότι το φαρμακευτικό προϊόν για τη θεραπεία της μέτριας κοινής ακμής θα χρησιμοποιείται μόνο από γυναίκες που επιθυμούν χορηγούμενη από το στόμα αντισύλληψη. Η ανησυχία αυτή έγκειται στο γεγονός ότι ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής που ενέχουν τα χορηγούμενα από το στόμα αντισυλληπτικά που περιέχουν δροσπιρενόνη είναι υψηλότερος (περίπου διπλάσιος) από τον κίνδυνο των χορηγούμενων από το στόμα αντισυλληπτικών που περιέχουν λεβονοργεστρέλη.

Η CHMP εξέτασε τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που πρότεινε ο ΚΑΚ για τη διασφάλιση της ασφαλούς χρήσης των EE/DRSP - COC και για τον περιορισμό της ενδεχόμενης μη προβλεπόμενης χρήσης τους μετά την έγκριση της αιτούμενης ένδειξης. Συγκεκριμένα, το εκπαιδευτικό πρόγραμμα και οι μελέτες για τη χρήση του φαρμάκου προτάθηκαν για την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας των μέτρων. Τα μέτρα αυτά θεωρήθηκαν ανεπαρκή για τη διασφάλιση της ασφαλούς και αποτελεσματικής χρήσης του EE/DRSP στη συγκεκριμένη κλινική κατάσταση. Ο οδηγός συνταγογράφησης αναμένεται να έχει μικρές επιπτώσεις στην τήρηση των πληροφοριών του προϊόντος και στη συμμόρφωση προς αυτές.

Συνεπώς, η πιθανότητα περιορισμού της διάρκειας της θεραπείας βάσει του προτεινόμενου προγράμματος ελαχιστοποίησης κινδύνου δεν θεωρείται ρεαλιστική ούτε επαρκώς αποτελεσματική. Επιπλέον, η ταυτόχρονη ανάγκη για θεραπεία της ακμής και χορηγούμενη από το στόμα αντισύλληψη θα υφίσταται κατά τη συνταγογράφηση. Πράγματι, ο συνταγογράφος θα ελέγχει την ανάγκη θεραπείας της ακμής κατά την έναρξη της συνταγογράφησης. Ο ΚΑΚ δεν έχει αποδείξει πειστικά τον τρόπο με τον οποίο μπορεί κάτι τέτοιο να διασφαλιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Επιπλέον, ο ΚΑΚ δεν μπόρεσε να αποδείξει ότι όταν παύει να υφίσταται η ανάγκη για χορηγούμενη από το στόμα αντισύλληψη, η ασθενής θα αντικαθιστά τη θεραπεία για την ακμή με άλλες θεραπείες. Κατά συνέπεια, εξακολουθεί να

υπάρχει ανησυχία ως προς την πιθανότητα περιττής χρήσης του EE/DRSP για παρατεταμένο χρονικό διάστημα μόνο για την ένδειξη της ακμής, καθώς και ως προς το γεγονός ότι οι προτεινόμενες ενέργειες για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου δεν επαρκούν για τη διασφάλιση της χρήσης του EE/DRSP για την ένδειξη της ακμής μόνο από γυναίκες που επιθυμούν χορηγούμενη από το στόμα αντισύλληψη.

Βάσει των ανωτέρω, η επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη ότι η συμπερίληψη της θεραπείας της κοινής ακμής στην ένδειξη ενδέχεται να αυξήσει άσκοπα τη χρήση EE/DRSP, χωρίς αυτό να συνεπάγεται ασφαλέστερη χορηγούμενη από το στόμα αντισύλληψη και ότι τα μέτρα ελαχιστοποίησης τα οποία θα μπορούσαν να διασφαλίσουν ένα αποδεκτό επίπεδο κινδύνου στην κλινική αυτή κατάσταση δεν ήταν εφικτό να προσδιοριστούν.

Ως εκ τούτου, η CHMP έκρινε ότι η αίτηση τροποποίησης δεν πληροί τα κριτήρια έγκρισης και εισηγείται την απόρριψη της τροποποίησης των όρων της άδειας κυκλοφορίας όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο Παράρτημα I.

Λόγοι για την απόρριψη

Εκτιμώντας ότι:

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη τη διαδικασία του άρθρου 6 παράγραφος 12 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1084/2003 της Επιτροπής για το Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του, η οποία κινήθηκε από την Ιταλία και τη Σουηδία. Τα εν λόγω κράτη μέλη έκριναν ότι η έγκριση της τροποποίησης συνιστά σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία δεδομένου ότι η συνολική εικόνα της σχέσης οφέλους-κινδύνου του Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 στην προτεινόμενη ένδειξη κρίθηκε μη αποδεκτή λόγω:
 - α) του γνωστού μεγαλύτερου κινδύνου φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΦΘΕ) με τα συνδυασμένα χορηγούμενα από το στόμα αντισυλληπτικά που περιέχουν δροσπιρενόνη σε σύγκριση με τα συνδυασμένα χορηγούμενα από το στόμα αντισυλληπτικά που περιέχουν λεβονοργεστρέλη
 - β) της πιθανής χρήσης του προϊόντος από γυναίκες που δεν περιλαμβάνονται στον πληθυσμό-στόχο.
- Η επιτροπή έλαβε υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια.
- Η επιτροπή επεσήμανε τη συνολική αποτελεσματικότητα του EE/DRSP ως θεραπείας της μέτριας κοινής ακμής σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, όπως προέκυψε από δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Η CHMP αναγνώρισε την αποτελεσματικότητα της συνολικής μείωσης του αριθμού των βλαβών.
- Η επιτροπή έλαβε υπόψη τη γνωστή εικόνα ασφάλειας του EE/DRSP, και ιδίως τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΕ σε σύγκριση με άλλα χορηγούμενα από το στόμα αντισυλληπτικά.
- Η επιτροπή έκρινε βάσιμες τις ανησυχίες που ήγειραν τα κράτη μέλη σε ό,τι αφορά τη συνέχιση της χρήσης EE/DRSP για τη θεραπεία της μέτριας ακμής στην περίπτωση που η αντισύλληψη δεν είναι πλέον αναγκαία, η δε συναφής σχέση οφέλους κινδύνου δεν κρίνεται αποδεκτή δεδομένου του κινδύνου σπάνιων πλην όμως σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε συνάρτηση με τα περιορισμένα κλινικά οφέλη. Η επιτροπή έκρινε ότι τα προτεινόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου δεν διασφαλίζουν τη χρήση του προϊόντος για τη θεραπεία της μέτριας ακμής μόνο από γυναίκες που επιθυμούν διά του στόματος αντισύλληψη, ούτε μπόρεσε να εντοπίσει άλλα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου τα οποία θα μπορούσαν να μειώσουν αυτόν τον κίνδυνο. Συνεπώς, η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αίτηση τροποποίησης

πρέπει να απορριφθεί. Η CHMP επεσήμανε τη διαθεσιμότητα άλλων θεραπευτικών επιλογών αποκλειστικά για τη θεραπεία της ακμής.

Ως εκ τούτου, η CHMP έκρινε ότι, σύμφωνα με το άρθρο 32 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, η αίτηση τροποποίησης δεν πληροί τα κριτήρια έγκρισης και εισηγείται την απόρριψη της τροποποίησης των όρων της άδειας κυκλοφορίας του Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. Παράρτημα Ι).