

## **Bilaga II**

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för  
godkännandena för försäljning på vissa villkor**

## **Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning på vissa villkor**

Efter att ha beaktat rekommendationen av den 16 maj 2013 från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel gällande läkemedlen som innehåller cyproteronacetat/etinylestradiol (2 mg/0,035 mg) instämmer CMD(h) i rekommendationen i enlighet med nedanstående:

### **Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av läkemedel som innehåller cyproteronacetat/etinylestradiol (2 mg/0,035 mg) från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel**

I januari 2013 beslutade den franska läkemedelsmyndigheten (ANSM) att tillfälligt upphäva godkännandena för försäljning för läkemedel som innehåller cyproteronacetat/etinylestradiol (CPA/EE) (2 mg/0,035 mg) i Frankrike inom tre månader. ANSM fann att risken för venös och arteriell tromboemboli (VTE och ATE) var större än nyttan vid behandling av akne.

Mot denna bakgrund begärde Frankrike den 4 februari 2013 i enlighet med artikel 107i i direktiv 2001/83/EG<sup>1</sup> att kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel skulle bedöma ovanstående farhågor för tromboemboli och dess påverkan på nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller cyproteronacetat/etinylestradiol (2 mg/0,035 mg), samt att avge sitt yttrande om de åtgärder som krävs för att säkerställa en säker och effektiv användning av detta läkemedel och huruvida godkännandet för försäljning för detta läkemedel bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Cyproteronacetat utövar sin antiandrogena effekt genom blockering av androgenreceptorer. Det minskar androgensyntesen genom en negativ feedbackeffekt på axeln hypotalamus-hypofysen-äggstockarna.

Läkemedlet godkändes först i Tyskland 1985 och följde de övriga EU-länderna. Indikationen för läkemedel som innehåller cyproteronacetat/etinylestradiol (2 mg/0,035 mg) har en varierande ordalydelse mellan olika medlemsstater i EU. I allmänhet är läkemedel som innehåller cyproteronacetat/etinylestradiol (2 mg/0,035 mg) godkända för behandling av androgena symtom hos kvinnor, såsom uttalade former av akne, seborrhé och lindriga former av hirsutism. I vissa medlemsstater är läkemedlen även godkända för alopecia androgenetica.

Kombinationen cyproteronacetat/etinylestradiol (2 mg/0,035 mg) verkar samtidigt som ett hormonellt preventivmedel.

Läkemedel som innehåller cyproteronacetat/etinylestradiol (2 mg/0,035 mg) är kända för att öka risken för tromboemboliska händelser. I juli 2002 diskuterade arbetsgruppen för biverkningsbevakning (PhVWP) de ökade riskerna för venös tromboemboli (VTE) och arteriell tromboemboli (ATE) och drog slutsatsen att användningen av cyproteronacetat/etinylestradiol (2 mg/0,035 mg) bör begränsas med hänsyn till de tromboemboliska händelserna. Den ordalydelse som PhVWP avtalade har fullständigt implementerats i endast 11 medlemsstater.

Tromboemboliska händelser är oönskade händelser som vanligen inträffar i en ven i ett ben (djup ventrombos). När ingen diagnos ställs och ingen behandling inleds, eller när trombosen inte ger några tydliga symtom så kan koaglet röra sig uppåt till lungan (pulmonär emboli) eller hjärnan (cerebral emboli). Felställda diagnoser är en realistisk möjlighet eftersom tromboemboli har diffusa symtom och är sällsynt i populationen av friska unga kvinnor. Totalt sett kan VTE ha dödligt utfall i 1-2 procent av fallen.

---

<sup>1</sup> Franskt utredningsprotokoll från februari 2013 Motiv för att utlösa förfarande enligt artikel 107i i direktiv 2001/83/EG för cyproteron/etinylestradiol (2 mg/0,035 mg) framlagt av ANSM, Frankrike

Kända riskfaktorer för VTE är tidigare VTE, graviditet, trauma, operation, immobilisering (t.ex. efter operation eller långa flygningar), fetma och rökning (dvs. alla situationer i ett protrombotiskt tillstånd). Dessutom förekommer vissa ärftliga trombofilidefekter som ökar risken. Att kontrollera personlig och familjens sjukdomshistoria av VTE före utskrivning av EE-innehållande läkemedel (t.ex. kombinerade orala preventivmedel) rekommenderas därför i produktinformationen till läkemedlen.

Det har visat sig att risken för VTE är högst under det första året en kvinna börjar använda hormonella preventivmedel eller när hon börjar om efter en tids icke-användning under minst en månad (Dinger et al., 2007). Efter en initialt högre risk (det första året) faller risken till en konstant lägre nivå.

För behandling av akne tillämpas utvärtes behandlingar för lindrig till måttlig akne utan hyperandrogen tillstånd. I dessa behandlingar ingår bensoylperoxid, retinoider, antibiotika, salicylsyra och azelainsyra. Alternativa behandlingar för måttlig till svår akne är långverkande antibiotika (topikala eller systemiska), keratolytika och retinoider (topikala eller systemiska, med kända risker för teratogenicitet och underställda en graviditetspreventionsplan och regelbundna leverfunktionstester). Dessutom finns det andra kända alternativa läkemedelsbehandlingar för svåra androgena symtom (särskilt hirsutism).

### **Klinisk säkerhet**

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel granskade alla tillgängliga data från kliniska studier, farmakoepidemiologiska studier, den publicerade litteraturen, erfarenhet efter godkännandet för försäljning om säkerheten för läkemedel som innehåller cyproteronacetat/etinylestradiol (2 mg/0,035 mg), liksom data inlämnade av berörda parter särskilt vad gäller tromboemboliska händelser.

#### **a. Tromboemboliska händelser**

##### *Kliniska studier*

För att bedöma venösa och arteriella tromboemboliska effekter från kliniska studier med CPA/EE diskuteras här endast kliniska studier som dokumenterade oönskade händelser.

Innehavaren av godkännande för försäljning av originalläkemedlet sponsrade tio kliniska fas III-prövningar som gav information om säkerheten för dessa läkemedel. Det totala antalet exponerade patienter i dessa studier var 2 455.

Med undantag av studierapport AI58 rapporterades inga VTE- eller ATE-fall hos patienter från de tio kliniska prövningarna med {CPA/EE} (2 mg/0,035 mg) som sponsrades av innehavaren av godkännande för försäljning. I studie AI58 utvecklades VTE hos en patient som stod på CPA/EE.

Innehavaren av godkännande för försäljning utförde en systematisk granskning av den vetenskapliga litteraturen (begränsningsdatum: 14 feb 2013) i MEDLINE, EMBASE, Derwent Drug File och BIOSIS förhandsgranskningar av kliniska studier som täckte kardiovaskulära sjukdomar och CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Ingen av de 118 identifierade kliniska studier som beskrevs i den vetenskapliga litteraturen rapporterade någon venös eller arteriell tromboembolisk/kardiovaskulär händelse under studiens förlopp.

##### *Säkerhetsövervakningsstudier efter godkännande för försäljning*

Det finns två stora, pågående övervakningsstudier efter godkännande för försäljning som alstrar incidensdata om användningen av läkemedel som innehåller CPA/EE (2 mg/0,035 mg). I dessa studier (INAS-OC och INAS-SCORE) undersöks säkerheten för de kombinerade orala preventivmedlen YAZ (3 mg drospirenon/0,020 mg etinylestradiol) respektive Qlaira (dienogest/estradiolvalerat, doseringsschema med nedtrappning). Hormonberedningar som innehåller CPA/EE (2 mg/0,035 mg)

ingår i dessa studiers komparatorar. Alla inskrivna kvinnor i båda studierna som hade ordinerats ett oralt preventivmedel tillfrågades om skälet till förskrivningen vid baseline (efter att de fått läkemedlet). Då dessa två studier som jämförde nyligen marknadsförda kombinerade preventivmedel med en komparatorgrupp var av observationstyp, fanns ingen begränsning av komparatorgruppen till specifika orala hormonella kombinationer. Sjukvårdspersonalen skrev in användare av CPA/EE (2 mg/0,035 mg) i studierna eftersom CPA/EE (2 mg/0,035 mg) i många europeiska länder nämner antikonception hos kvinnor som behöver behandlas för androgenberoende hudåkommor.

#### *INAS-OC*

INAS-OC är en prospektiv, icke-interventionell, aktiv övervakningsstudie som är utformad för att bedöma risken av kort- och långvarig användning av YAZ (3 mg drospirenon/0,020 mg etinylestradiol), av Yasmin (3 mg drospirenon/0,030mg etinylestradiol) och av orala preventivmedel och CPA/EE (2 mg/0,035 mg), som utförs i sex europeiska länder och USA. De relevanta primära resultaten är kardiovaskulära händelser, särskilt incidensen av VTE och ATE, under oral antikonceptionsanvändning. Totalt 1 672 användare av beredningar som innehåller CPA/EE (2 mg/0,035 mg) är inskrivna i studien, vilket utgör 7,5 procent av hela studiepopulationen.

I denna studie rapporterade cirka 60 procent av kvinnorna som ordinerades en CPA/EE-innehållande beredning specifikt i baselinefrågeformuläret att deras förskrivning av CPA/EE (2 mg/0,035 mg) var för akne och/eller polycystiskt ovariesyndrom. Detta skedde trots att studiernas inskrivningskriterier till övervägande del valde ut patienter hos vilka antikonception skulle ha varit det ursprungliga skälet till läkarbesöket. Att kvinnorna mindes kopplingen till akne / polycystiskt ovariesyndrom visar att behovet av behandling av den enskilda kvinnans hudåkomma / hyperandrogenism specifikt diskuterades vid besöket och ledde till att CPA/EE (2 mg/0,035 mg) skrevs ut.

#### *INAS-SCORE*

INAS-SCORE inleddes efter att Qlaira (dienogest/estradiolvalerat, doseringsschema med nedtrappning) lanserades i Europa (september 2009) och USA (oktober 2010) och är en prospektiv icke-interventionell säkerhetsstudie efter godkännande för försäljning utförd i Frankrike, Italien, Polen, Storbritannien, Sverige, Tyskland, USA och Österrike. Denna (just nu pågående) studie söker bedöma riskerna av kort- och långvarig användning av Qlaira (dienogest/estradiolvalerat, doseringsschema med nedtrappning) och av orala preventivmedel och inräknat CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Totalt 1 094 användare av CPA-innehållande beredningar var inskrivna i studien, vilket motsvarar 5,5 procent av hela studiepopulationen baserat på den sjätte interimrapporten av denna pågående studie.

I denna studie mindes nästan 67 procent av kvinnorna som ordinerades CPA-innehållande beredningar efter diskussion med sin sjukvårdspersonal att deras individuella recept skrevs ut för akne och/eller polycystiskt ovariesyndrom, vilket visar att hudåkomman diskuterades under läkarbesöket och nämndes som det huvudsakliga skälet till förskrivningen av CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Innehavaren av godkännande för försäljning kommenterade att data från dessa två studier visar att patienterna själva kunde koppla förskrivningarna av CPA/EE (2 mg/0,035 mg) till akne och/eller andra hyperandrogena åkommor i 63 procent av fallen, också där det primära skälet till läkarbesöket nästan säkert är antikonceptivt. Direkta frågor skulle behöva ställas av den förskrivande läkaren för att verifiera den verkliga andelen. I ingen studie insamlades dessa data och hänsyn måste tas till denna designbegränsning vid tolkning av uppgifterna.

### *Kohortstudier*

Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade in en översikt av sex kohortstudier (av vilka 2 hade kompletterande paketerade fall-kontrollanalyser) och sju fallkontrollstudier som bedömde VTE-risken förknippad med CPA/EE och en kohortstudie som bedömde ATE-risken förknippad med CPA/EE. I dessa studier jämfördes VTE-risken bland användare av CPA/EE med VTE-risken av icke-användning liksom för olika typer av kombinerade orala preventivmedel. Inga jämförande säkerhetsuppgifter har lagts fram gentemot produkter som är registrerade för behandling av akne/hirsutism/polycystiskt ovariesyndrom.

I ingen av studierna har information lagts fram om dödligheten av VTE bland CPA/EE-användare, utom i Seaman 2003-studien som anger att ingen av de 179 VTE-händelserna, inräknat 23 händelser bland dem som exponerades för CPA/EE (2 mg/0,035 mg), hade dödligt utfall.

I flera observationsstudier har VTE-risken bedömts vid användning av CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Studierna visar en avsevärd variabilitet i deras relativa risk jämfört med icke-användning eller andra kombinerade orala preventivmedel och deras absoluta risk för VTE. Tidiga studier rapporterade att risken av (idiopatisk) VTE hos användare av CPA/EE är större jämfört med användare av levonorgestrel-innehållande kombinerade orala preventivmedel, respektive konventionella kombinerade orala preventivmedel, med lågt östrogen (<50 µg) (Vasilakis-Scaramozza & Jick 2001, Seaman *et al*, 2003). I efterföljande studier (Lidegaard *et al*. 2003, Seaman *et al*. 2004), där den andra studien tog upp frågan om störande faktorer, befanns den absoluta risken av VTE bland kvinnor som tar CPA/EE inte vara signifikant större än för kvinnor som tar kombinerade orala preventivmedel. Senare studier som bedömde VTE-risken hos användare av olika kombinerade orala preventivmedel och CPA/EE (bl.a. Lidegaard 2009, Hylckama 2009) innehöll stora metodologiska brister (data saknas för störande faktorer) som gör att validiteten av deras slutsatser kan ifrågasättas. Dessutom kan användningsmönstren för CPA/EE och kombinerade orala preventivmedel för oral antikonception skilja sig åt signifikant.

Avbrott och omstart sker troligen oftare för CPA/EE (2 mg/0,035 mg) som är indicerat för behandling av androgenberoende sjukdomar såsom akne och där produktmärkningen anger att läkemedlet kan sättas ut efter att symtomen förbättrats och åter sättas in igen om symtomen återkommer. Som aktuella data visat är omstarter eller byten av kombinerade orala preventivmedel efter avbrott förknippade med en överrisk. Totalt sett finns det inga definitiva bevis för en högre VTE-risk med CPA/EE (2 mg/0,035 mg) jämfört med kombinerade orala preventivmedel, inräknat de som innehåller levonogestrel.

Epidemiologiska studier har antytt ett samband mellan användningen av kombinerade orala preventivmedel i allmänhet och ökad risk för arteriella trombotiska och tromboemboliska sjukdomar som hjärtinfarkt och för plötsliga cerebrovasculära händelser. Dessa händelser är sällsynta. Arteriella tromboemboliska händelser kan vara livshotande eller kan ha dödligt utfall. Det finns bara sparsamma uppgifter om arteriella trombotiska och tromboemboliska sjukdomar med CPA/EE (2 mg/0,035 mg) eller cyproteronacetat ensamt. I en aktuell studie (Lidegaard, 2012) är de jämförande analyserna av den relativa risken för trombotisk stroke och hjärtinfarkt mellan de olika progestinerna, inräknat levonogestrel, och icke-användning av samma magnitud och visar inte på några skillnader mellan de olika progestinerna. Vad gäller CPA/EE (2 mg/0,035 mg) mot icke-användning uppnås dessutom inte ens statistisk signifikans.

### *Rapportering efter godkännande för försäljning*

Tromboemboliska händelser är kända, sällsynta biverkningar i samband med användning av östrogen-progestogen-innehållande beredningar såsom CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Innehavaren av godkännande för försäljning av originalläkemedlet har lämnat in CPA/EE-information om tromboemboliska händelser i de årliga uppdaterade periodiska säkerhetsrapporterna. Från och med den senaste uppdaterade periodiska säkerhetsrapporten (rapporteringsperiod 1 juni 2011 □ 31 maj 2012, dataspärrpunkt: 31 maj 2012) var rapporteringsfrekvensen 1,3 per 100 000 kvinnoår för alla (arteriella, venösa och ospecificerade) trombotiska / tromboemboliska händelser som mottagits under rapporteringsperioden. Jämfört med en motsvarande rapporteringsfrekvens på mellan 0,8 och 1,5 per 100 000 kvinnoår under de tidigare sex perioderna för uppdaterade periodiska säkerhetsrapporter, finns det inga bevis för en övergripande ökad rapporteringsfrekvens av trombotiska /tromboemboliska händelser. Rapporteringsfrekvensen är lägre än den VTE-incidens som rapporterats i epidemiologiska studier.

Under perioden mellan den globala lanseringen av CPA/EE (2 mg/0,03 5mg) och den 30 januari 2013 mottog innehavaren av godkännande för försäljning från källor runt om i världen 968 fall (allvarliga (93 procent) och icke-allvarliga (7 procent), medicinskt bekräftade (85 procent) och icke-medicinskt bekräftade (15 procent)) med rapporter om trombotiska /tromboemboliska händelser oavsett art (arteriella, venösa och ospecificerade) hos kvinnliga patienter. Ett av dessa 968 fall rapporterades från den kliniska prövningen ME94162 / AI58. Dessa 968 fall utgör 7 procent av det totala antalet biverkningsrapporter som mottagits kumulativt fram till den 30 januari 2013 (n = 13 875 totalt).

CPA/EE (2 mg/0,035 mg) förskrevs i enlighet med indikationen (dvs. androgena symtom) i 40 procent av fallen och förskrevs som icke avsedd användning (off-label) i 31 procent (som ett preventivmedel eller för oregelbunden menstruation). I 30 procent av fallen var indikationen för förskrivningen okänd.

Den övergripande globala spontana rapporteringsfrekvensen för alla fall med rapport om en trombotisk /tromboembolisk händelse är 1,3 per 100 000 kvinnoår. Uppskattningen bygger på en beräknad global patientexponering på 75 417 345 kvinnoår och 968 mottagna rapporter om tromboemboliska händelser från hela världen.

Ålder rapporterades för 877 av 968 (90,6 procent) patienter. Patienterna var mellan 13 och 63 år gamla (medel 27 år, median 25 år) vid tiden för händelsen. 88 (9,1 procent) biverkningsrapporter gällde patienter som var under 18 år, 639 (66 procent) gällde patienter mellan 18 och 35 år och 150 (15,5 procent) rapporter gällde patienter som var minst 35 år gamla. Ingen ålder rapporterades för 91 (9,4 procent) patienter.

Vikt och längd rapporterades för 258 (26,7 procent) av 968 patienter. BMI för dessa patienter låg mellan 15 och 54 (medel 24, median 23), medan BMI över 30 kg/m<sup>2</sup> var dokumenterat i 33 (3,4 procent) av dessa rapporter.

De flesta rapporter kom från patienter som var mellan 18-35 år gamla (66 procent). Detta innebär inte en högre incidens i denna åldersgrupp utan bara en högre rapporteringsfrekvens i åldersgruppen, eftersom patientexponering inte har tillhandahållits i ålderskategorier.

#### Samtidig medicinering

För 879 (90,8 procent) av 968 tromboemboliska fall var CPA/EE (2 mg/0,035 mg) det enda misstänkta läkemedlet. CPA/EE (2 mg/0,035 mg) används ofta i kombination med cyproteron 10 mg (CPA 10 mg) i olika dagliga doser för att öka de antiandrogena effekterna. Inhämtade fall med rapporter om tromboemboliska biverkningar från källor runt om i världen består därför också av fall som inträffat i samband med CPA/EE (2 mg/0,035 mg) i kombination med CPA 10 mg (n = 48 [5 procent] totalt antal fall). Den kombinerade behandlingen av CPA/EE och CPA 10 mg har en annan säkerhetsprofil vilket återges i märkningen till CPA 10 mg.

Dessutom dokumenterades samtidig användning av ett annat hormonellt preventivmedel som rapporterades som ännu ett misstänkt läkemedel i 21 (2,2 procent) av de mottagna tromboemboliska fallen. 20 patienter fick samtidigt olika kombinerade orala preventivmedel och i ett fall rapporterades samtidig användning av ett intrauterint pessari (levonorgestrel-frisläppande intrauterint inlägg).

Dessutom rapporterades samtidigt misstänkta läkemedel, såsom citalopram, talidomid, olanzapin, antineoplastiska medel, natalizumab, metylprednisolon-natriumsuccinat, antibiotika eller isotretinoin, från 20 (2,1 procent) patienter.

#### Icke-dödliga fall

892 (92,1 procent) av 968 fall rapporterade icke-dödliga tromboemboliska händelser i samband med användning av CPA/EE (2 mg/0,035 mg), av vilka 760 bekräftades medicinskt. Detta motsvarar en global spontan rapporteringsfrekvens på 1,2 tromboemboliska rapporter utan dödligt utfall per 100 000 kvinnoår med CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

#### Dödliga fall

Totalt 76 (7,9 procent) av 968 biverkningsrapporter med tromboemboliska händelser hade dödliga utfall, 66 bekräftades medicinskt och 10 var icke-medicinskt bekräftade konsumentrapporter.

Detta motsvarar en global spontan rapporteringsfrekvens på 0,10 tromboemboliska rapporter med dödligt utfall per 100 000 kvinnoår med CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Av dessa 76 rapporter rapporterades pulmonär emboli med eller utan rapporterad distal djup ventrombos eller ospecificerad trombos i 67 (88,2 procent) fall, medan 8 (10,5 procent) rapporter beskrev cerebrala händelser och 1 (1,3 procent) rapport beskrev händelser med dyspné, disseminerad intravasal koagulation och cirkulationsstörning i samband med multiorgansvikt, akut leversvikt, leverkoma, benmärgssvikt, svampsepsis, pneumoni och hematofag histiocytos hos en kvinnlig patient med en historia av alkoholmissbruk, akut myeloid leukemi, polykemoterapi och antibiotikabehandling. Det fanns inga fall där ATE rapporterades med dödligt utfall.

#### Arteriella tromboemboliska händelser

I sammanlagt 52 (5,4 procent) av 968 inhämtade fall rapporterades ett eller fler ATE-fall i samband med användning av CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Detta motsvarar en rapporteringsfrekvens på 0,07 biverkningsrapporter per 100 000 kvinnoår med CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Uppskattningen bygger på en beräknad patientexponering på 75 417 345 kvinnoår och 52 rapporter om arteriella emboliska och trombotiska händelser från hela världen.

Det fanns inga fall där ATE rapporterades med dödligt utfall.

#### Venösa tromboemboliska händelser

I sammanlagt 789 (81,5 procent) av 968 inhämtade fall rapporterades ett eller fler VTE-fall i samband med användning av CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Detta motsvarar en rapporteringsfrekvens på 1,05 biverkningsrapporter per 100 000 kvinnoår med CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Uppskattningen bygger på en beräknad patientexponering på 75 417 345 kvinnoår och 789 rapporter om venösa emboliska och trombotiska händelser från hela världen.

#### Mottagen information efter begränsningsdatumet den 30 januari 2013

Efter uppmärksamheten i media som följde på inledningen av skiljedomsförfarandet lämnades ett antal rapporter in ömsesidigt. Sammanlagt 175 fall (samtliga allvarliga, medicinskt bekräftade (38,3 procent, n=67 totalt) och icke-medicinskt bekräftade (61,7 procent, n=108 totalt)) med rapporter om trombotiska/tromboemboliska händelser oavsett art (arteriella, venösa och ospecificerade) hos

kvinnliga patienter i samband med CPA/EE (2 mg/0,035 mg) mottogs av innehavaren av godkännande för försäljning från källor runt om i världen utöver de 968 tromboemboliska fall som presenterades i huvudanalysen. Av dessa 175 fall rapporterades 15 dödliga utfall (4 medicinskt bekräftade och 11 icke-medicinskt bekräftade konsumentrapporter).

Det uppdaterade totala antalet fall fram till den 6 mars 2013 uppgår till 1 143 rapporter om tromboemboli.

Den övergripande globala spontana rapporteringsfrekvensen för alla fall med rapport om någon tromboembolisk händelse vid dataspärrpunkten den 6 mars 2013 uppskattas till 1,5 per 100 000 kvinnoår, 1,4 rapporter om tromboemboli utan dödliga utfall per 100 000 kvinnoår, och 0,1 rapporter om tromboemboli med dödliga utfall per 100 000 kvinnoår med CPA/EE (91 dödliga fall (8 procent) i totalt 1 143 fall).

Sammanfattningsvis är tromboemboliska händelser kända biverkningar i samband med användning av östrogen-progestogen-innehållande beredningar. En ökad risk för trombotiska/tromboemboliska händelser (som kan vara dödliga i 1-2 procent av fallen) listas i Core company data sheet (CCDS) för CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Dessutom rekommenderade kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att information införs i avsnittet om cirkulationsstörning angående byte eller omstart. Mer specifikt är överrisken för VTE högst under det första året en kvinna börjar med CPA/EE (2 mg/0,035 mg) eller startar om eller byter efter en pillerfri period på minst en månad.

#### ***b. Icke avsedd användning (off-label)***

Icke-avsedd användning (off-label) definierades enligt behandlingsindikationerna för CPA/EE (2 mg/0,035 mg) eftersom produktresuméns indikationer skiljer sig åt mellan olika länder utifrån de nationella hälsomyndigheternas reaktioner på granskningen av produkten som utfördes av EMA:s arbetsgrupp för biverkningsbevakning (PhVWP) år 2002.

Icke-avsedd användning skulle främst innebära förskrivning av CPA/EE (2 mg/0,035 mg) som ett preventivmedel hos patienter som inte behöver behandlas för akne. Flera databaser konsulterades.

IMS förskrivningsdata är av begränsat värde eftersom de inte har en kategori för "antikonception i frånvaro av akne". Dessutom tillför inte dessa data systematiskt information om patientens sjukdomshistoria (t.ex. tidigare akne eller hyperandrogena symtom) eller kliniska fynd eftersom läkarna tenderar att fylla i minimalt obligatorisk information till IMS. Den saknade informationen skulle vara avgörande för att bedöma förskrivarnas verkliga motiv när de väljer en produkt framför en annan.

Cegedims säljfrämjande data visar 32 procents uteslutande antikonceptionsanvändning, medan longitudinella data visar 3,4 procents uteslutande antikonceptionsanvändning. Pharmalink Panel-data för Tyskland visar 53 procents antikonceptionsanvändning, där det i 75 procent uppgavs att skälet var akne och i 25 procent andra skäl.

Det måste noteras att polycystiskt ovariesyndrom som nämndes av vårdpersonalen som en indikation speglar användningen av CPA/EE för behandling av androgenrelaterade symtom såsom akne eller hirsutism.

Enligt IMS-insynsdata för förskrivningar för Frankrike (ANSM:s granskning av nytta-riskförhållandet den 5 februari 2013) skrivs läkemedel som innehåller CPA/EE (2 mg/0,035 mg) ut för antikonception.

Detta är fallet i 54 procent av de 60 procenten av allmänläkares förskrivningar (dvs. 32,4 procent av alla förskrivningar) och i 75 procent av de 36 procenten av gynekologers förskrivningar (27,8 procent av alla förskrivningar), vilket innebär att cirka 60 procent av alla franska förskrivningar för CPA/EE



(2 mg/0,035 mg) avser antikonception och därför skulle vara icke-avsedd användning med hänsyn tagen till enbart indikationen vid akne i Frankrike.

Två stora, pågående övervakningsstudier efter godkännande för försäljning (INAS-OC och INAS-SCORE) ger incidensdata om användningen av CPA/EE. Dessa studier undersöker säkerheten för de kombinerade orala preventivmedlen YAZ (3 mg drospirenon/0,020 mg etinylestradiol) respektive Qlaira (dienogest/estradiolvalerat, doseringsschema med nedtrappning). Hormonberedningar som innehåller CPA/EE ingick i dessa studiers komparatorar.

Dessa studier ger viss information om användningen av CPA/EE (2 mg/0,035 mg) som ett preventivmedel.

I INAS-OC-studien är 28,1 procent av användningen antikonceptiv, från totalt 1 672 inskrivna användare av CPA-innehållande beredningar i studien, vilket motsvarar 7,5 procent av hela studiepopulationen. I denna studie rapporterade cirka 60 procent av kvinnorna som ordinerades en CPA-innehållande beredning specifikt i baselinefrågeformuläret att deras förskrivning av CPA/EE (2 mg/0,035 mg) var för akne och/eller polycystiskt ovariesyndrom.

I INAS-SCORE-studien är 20,2 procent av användningen antikonceptiv från totalt 1 094 användare av CPA-innehållande beredningar, vilket utgör 5,5 procent av hela studiepopulationen.

Data från dessa två studier visar att patienterna själva kunde koppla förskrivningarna av CPA/EE (2 mg/0,035 mg) till akne och/eller andra hyperandrogena åkommor i 63 procent av fallen, också där det primära skälet till läkarbesöket nästan säkert är antikonceptivt.

Det framgår tydligt att icke-avsedd användning (off-label) tillämpas vid de för närvarande godkända indikationerna i EU. Enligt 2012 års IMS-data från 16 europeiska länder varierar procentandelen av förskrivning av CPA/EE (2 mg/0,035 mg) vid akne mellan 0 och 54 procent med ett medianvärde på 9 procent. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel har beaktat alla ovanstående data för läkemedlen som innehåller CPA/EE (2 mg/0,035 mg) och rekommenderade att produkternas indikation måste klargöras.

### ***Slutsatser om säkerhet***

Sammanfattningsvis har kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel beaktat alla för närvarande tillgängliga säkerhetsuppgifter för läkemedlen som innehåller CPA/EE (2 mg/0,035 mg) och rekommenderade att dessa läkemedel måste kontraindiceras hos patienter med tidigare ventrombos eller ärftliga anlag för ventrombos. Dessutom betonade kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att dessa läkemedel inte ska ges tillsammans med andra hormonella preventivmedel och att dessutom behovet av fortsatt behandling bör utvärderas periodiskt med tanke på att tiden fram till symtomlindring är minst tre månader.

### **Klinisk effekt**

Läkemedel som innehåller CPA/EE (2 mg/0,035 mg) har antiandrogena effekter. Effekterna på hirsutism och seborré har huvudsakligen studerats i samband med behandling av akne och/eller polycystiskt ovariesyndrom.

Hos kvinnor med androgena åkommor av känslig hud har effekten vid måttlig och svår akne med/utan seborré och/eller hirsutism påvisats i över 30 sponsrade och icke-sponsrade prövningar, däribland jämförande prövningar, okontrollerade prövningar och pilotstudier. Tiden fram till symtomlindring är minst tre månader och effekterna är mer uttalade vid längre behandlingstid.

### **a. Behandling av hirsutism**

För behandlingen av enbart hirsutism (mest hos patienter med polycystiskt ovariesyndrom) påvisades effekt jämfört med andra behandlingar i 13 studier. En nyligen publicerad studie där CPA/EE (2 mg/0,035 mg) jämfördes med drospirenon/EE och med desogestrel/EE visade att dessa läkemedel var lika effektiva efter sex månader men att CPA/EE (2 mg/0,035 mg) visade starkast antiandrogen effekt efter 12 månader, följt av drospirenon/EE, och desogestrel/EE som det svagaste. Detta förväntas med tanke på skillnaderna i antiandrogena egenskaper hos cyproteron, drospirenon och desogestrel. Cyproteron har den starkaste antiandrogena aktiviteten.

I Cochrane-granskningen av hirsutismbehandling kvalificerade sig nio kliniska studier för inklusion. Endast en studie utvärderade effekten av CPA/EE (2 mg/0,035 mg) jämfört med placebo. I denna studie fanns en signifikant subjektiv förbättring av hirsutism, dock utan att en objektiv utvärdering utfördes.

Jämfört med andra medicinska behandlingsalternativ upptäcktes inga kliniska skillnader i hirsutism när CPA/EE (2 mg/0,035 mg) jämfördes med andra läkemedel (spironolakton, finasterid, analoger till gonadotropinfrisättande hormon, ketokonazol). Den enda skillnaden i kliniskt utfall var en signifikant förbättrad Ferriman Gallwey-poäng (FG) vid 12 månader när cyproteronacetat jämfördes med flutamid.

### **b. Seborré**

Seborré har huvudsakligen utvärderats i samband med akne. Effekten av CPA/EE (2 mg/0,035 mg) på seborrésymtomen, såsom fet hud och fett hår, börjar efter 3-4 behandlingscykler, och resultaten är mer uttalade vid längre behandling. På samma sätt som vid aknebehandling varierar procentandelarna för förbättring mellan studierna, och är beroende av de metoder som använts för att utvärdera effekterna.

### **c. Alopecia androgenetica**

Uppgifterna om effekten av CPA/EE vid alopecia androgenetica är, förutom verkningsmekanismen, begränsad till en enda liten studie (DeCecco L *et al.*, 1987) i vilken vissa begränsade gynnsamma effekter noterades.

### **d. Akne utan androgena kännetecken**

Vad gäller akne utan androgena kännetecken jämfördes CPA/EE med systemiska tetracyclinantibiotika i en studie där liknande effekt visades (Greenwood R, *et al.*, 1985). I två studier (A18566, 2004, Palombo-Kinne E, *et al.*, 2009) som jämförde CPA/EE (2 mg/0,035 mg) med dienogest-innehållande kombinerat oralt preventivmedel och med norgestimat-innehållande kombinerat oralt preventivmedel visades också liknande effekt.

Två studier jämförde CPA/EE (2 mg/0,035 mg) med levonorgestrel/EE (LNG/EE). Resultaten visade att effekten av CPA/EE (2 mg/0,035 mg) efter sex månaders behandling var överlägsen och statistiskt signifikant bättre än LNG/EE.

Av den aktuella Cochrane-granskningen (Arowojolu, AO. *et al.*, 2012), som utvärderade effekten av kombinerade orala preventivmedel vid akne, framkom det beträffande preventivmedlens skillnader i komparativ effektivitet att uppgifterna var alldeles för begränsade för någon definitiv jämförelse. Utifrån de bästa tillgängliga fynden drog författarna emellertid slutsatsen att behandlingen som innehöll cyproteronacetat gav ett bättre utfall för akne än en levonorgestrel-innehållande behandling, att behandling med cyproteronacetat visade ett bättre utfall för akne än behandling med desogestrel, men att studierna gav motstridiga resultat. Slutligen verkade drospirenon-innehållande behandling vara effektivare än norgestimat eller nomegestrolacetat-innehållande behandling men mindre effektiv än behandling med cyproteronacetat.

#### e. *Antikonceptiv effekt*

Den antikonceptiva effekten av CPA/EE (2 mg/0,035 mg) undersöktes i flera studier vid tiden för godkännandet. Det övergripande pearl-indexet för CPA/EE (2 mg/0,035 mg) i en stor klinisk prövning var 0,12 med en övre 95-procentig konfidensgräns på 0,44. Beräkningarna uppfyllde kraven på precision i riktlinjen för klinisk undersökning av steroida preventivmedel hos kvinnor<sup>2</sup>.

**Tabell 1: Pearl-index baserat på CPA/EE (2 mg/0,035 mg) kliniska prövningsdata (Studie 8186, Aydinlik *et al.*, 1990)**

	<b>Metodsvikt</b>	<b>Totalt</b>
antal cykler	20 746*	21 196
antal graviditeter	0	2
pearl-index	0	0,1226647
tvåsidigt 95-procentigt konfidensintervall	0; 0,2311345	0,01485552; 0,4430523

\*beräknat som totalt antal cykler, n=21 196, minus antalet cykler, n=450, vid vilka medicinering missades.

Dessutom undersöktes den antikonceptiva effekten av CPA/EE (2 mg/0,035 mg) i en EURAS-studie (European Active Surveillance). Jämförelsen av olika pearl-index i EURAS-studien visade att pearl-indexet för CPA/EE (2 mg/0,035 mg) var 0,37 (95-procentigt konfidensintervall på 0,19-0,65), vilket kan jämföras med det för de godkända kombinerade preventivmedlen (som varierar mellan 0,48 och 0,63).

#### **Slutsatser om effekt**

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel har beaktat de kumulativa effekt- och säkerhetsuppgifter som lämnats in för indikationerna akne och seborré, hirsutism och alopeci. Kommittén noterade även de tillgängliga uppgifterna om den hormonella antikonceptiva effekten av läkemedel som innehåller CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel anser att nyttan av läkemedel som innehåller CPA/EE (2 mg/0,035 mg) fortsätter att vara större än risken vid behandling av måttlig till svår akne förknippad med androgenkänslighet (med eller utan seborré) och/eller hirsutism, hos kvinnor i reproduktiv ålder. För behandlingen av akne ska läkemedlen endast användas efter att utvärtes behandlingar eller systemiska antibiotikabehandlingar misslyckats. Med tanke på de mycket begränsade effektuppgifterna för åkomman alopeci fann kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att nytta-riskförhållandet inte är gynnsamt och att dessa läkemedel därför inte längre ska vara indicerade vid denna terapeutiska indikation.

#### **Riskminimeringsåtgärder**

Som del av de riskminimerande åtgärderna antog kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel en uppdaterad indikation som beaktade samtliga data och tydliggjorde de åkommor som dessa läkemedel är indicerade för.

Med tanke på riskerna för VTE och ATE fann kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att inte all relevant information avseende en säker användning av dessa produkter behöver tillämpas på alla godkända produkter, och enades därför om ordalydelsen för alla relevanta avsnitt som behandlar risken för VTE/ATE.

<sup>2</sup> Riktlinje för klinisk undersökning av steroida preventivmedel hos kvinnor. EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1., (2005)

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel godkände ett direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev) för att meddela resultatet av den aktuella granskningen och meddela sjukvårdspersonalen den uppdaterade indikationen samt lyfta fram risken för de tromboemboliska händelserna.

Kommittén enades dessutom om att en riskhanteringsplan behöver lämnas in eftersom dessa läkemedel inte stöds av EU:s riskhanteringsplan.

Dessutom begärde kommittén att ett studieprotokoll ska tillhandahållas för en studie av läkemedelsanvändning som del av den inlämnade riskhanteringsplanen för att bättre karakterisera olika förskrivningspraxis för dessa läkemedel vid vanlig klinisk användning i representativa förskrivargrupper och bedöma huvudskälen till förskrivning.

Vidare begärde kommittén att protokollet till en PASS-studie lämnas in som del av den inlämnade riskhanteringsplanen, för att utvärdera effektiviteten av de riskminimerande aktiviteterna.

Slutligen har kommittén begärt att utbildningsmaterial till förskrivarna om risken för VTE och ATE liksom till patienterna för information om symtomen på VTE och ATE lämnas in som del av riskhanteringsplanen. Detta var också en av de kärnpunkter som expertgruppmötet rekommenderade för kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel.

### **Nytta-riskförhållande**

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel fann att nytta-riskförhållandet är gynnsamt för läkemedel som innehåller cyproteronacetat/etinylestradiol (2 mg/0,035 mg), eftersom nyttan fortsätter att vara större än risken vid behandling av måttlig till svår akne förknippad med androgenkänslighet (med eller utan seborré) och/eller hirsutism, hos kvinnor i reproduktiv ålder. För behandling av akne ska läkemedlen bara användas efter att utvärtes behandlingar eller systemiska antibiotikabehandlingar har sviktat. Dessutom noterade kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att dessa läkemedel har hormonella antikonceptiva effekter och att samtidig användning med ett annat hormonellt preventivmedel därför är kontraindikerad. Vidare enades kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel om andra ändringar av produktinformationen, ytterligare säkerhetsövervakningsaktiviteter och riskminimerande åtgärder för att ta upp risken för tromboemboliska händelser. Med tanke på de totalt tillgängliga säkerhetsuppgifterna för åkomman alopeci, särskilt i förhållande till risken för allvarliga tromboemboliska händelser och de mycket begränsade effektuppgifterna, fann kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att nytta-riskförhållandet inte är gynnsamt och att dessa läkemedel därför inte längre ska vara indicerade vid denna terapeutiska indikation.

### **Övergripande slutsats och villkor för godkännandena för försäljning**

Efter att ha övervägt ärendet såsom det presenteras i det bifogade utredningsprotokollet rekommenderar kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel

- a. att innehavarna av godkännande för försäljning ska sponsra en säkerhetsstudie efter godkännande för försäljning tillsammans med den uppföljande utvärderingen av resultaten av denna studie,
- b. att innehavarna av godkännande för försäljning ska implementera riskminimerande åtgärder,
- c. att godkännandena för försäljning ska ändras.

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel fann att ett direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev) behövs för att meddela utfallet av den aktuella granskningen.

Kommittén rekommenderade dessutom att innehavaren av godkännande för försäljning lämnar in en fullständig riskhanteringsplan inom tre månader efter beslutet om detta förfarande. För bättre karakterisering av olika förskrivningspraxis för dessa läkemedel vid vanlig klinisk användning i representativa förskrivargrupper och bedöma huvudskälen till förskrivning skulle också protokollet till studien av läkemedelsanvändning lämnas in som del av riskhanteringsplanen.

Kommittén fann att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller cyproteronacetat/etinylestradiol (2 mg/0,035 mg) vid behandling av måttlig till svår akne förknippad med androgenkänslighet (med eller utan seborré) och/eller hirsutism, hos kvinnor i reproduktiv ålder förblir gynnsamt på villkor att avtalade begränsningar, varningar, andra ändringar av produktinformationen, ytterligare säkerhetsövervakningsaktiviteter och riskminimerande åtgärder beaktas.

### **Skäl till rekommendation från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel**

Skälen är följande:

- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel har beaktat förfarandet enligt artikel 107i i direktiv 2001/83/EG för läkemedel som innehåller cyproteronacetat/etinylestradiol (2 mg/0,035 mg).
- Kommittén granskade alla tillgängliga data från kliniska studier, farmakoepidemiologiska studier, den publicerade litteraturen, erfarenhet efter godkännandet för försäljning om säkerheten för läkemedel som innehåller cyproteronacetat/ etinylestradiol (2 mg/0,035 mg), liksom data inlämnade av berörda parter särskilt vad gäller risken för tromboemboliska händelser.
- Kommittén bekräftade den kända risken för tromboemboli av läkemedel som innehåller cyproteronacetat/ etinylestradiol (2 mg/0,035 mg) och rekommenderade tydlig märkning av symtomen på tromboemboliska händelser liksom av riskfaktorerna för tromboemboliska händelser.
- Kommittén beaktade även de kumulativa effekt- och säkerhetsuppgifter som lämnats in för indikationerna akne och seborré, hirsutism och alopeci.
- Kommittén noterade även de tillgängliga uppgifterna om den hormonella antikonceptiva effekten av läkemedel som innehåller cyproteronacetat/ etinylestradiol (2 mg/0,035 mg).
- Kommittén anser att nyttan av läkemedel som innehåller cyproteronacetat/ etinylestradiol (2 mg/0,035 mg) fortsätter att vara större än risken vid behandling av måttlig till svår akne förknippad med androgenkänslighet (med eller utan seborré) och/eller hirsutism, hos kvinnor i reproduktiv ålder. För behandlingen av akne ska läkemedlen endast användas efter att utvärtes behandlingar eller systemiska antibiotikabehandlingar misslyckats.
- Kommittén fann även att läkemedel som innehåller cyproteronacetat/ etinylestradiol (2 mg/0,035 mg) måste kontraindiceras hos patienter med tidigare ventrombos eller ärftliga anlag för ventrombos, med tanke på de för närvarande tillgängliga säkerhetsuppgifterna och för att upprätthålla ett gynnsamt nytta-riskförhållande för ovanstående indikationer. Dessutom betonade kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att dessa produkter inte ska ges tillsammans med andra hormonella preventivmedel. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel rekommenderade även ytterligare ändringar av produktinformationen, bland annat att behovet av fortsatt behandling bör utvärderas periodiskt med tanke på att tiden fram till symtomlindring är minst tre månader.

- Kommittén fann dessutom att ytterligare riskminimerande åtgärder behövdes såsom information till patienter och sjukvårdspersonal. En studie av läkemedelsanvändning för att karakterisera olika förskrivningspraxis för läkemedlen vid vanlig klinisk användning i representativa förskrivargrupper beaktades även. Vidare begärde kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att en PASS-studie utförs för att utvärdera effektiviteten av de riskminimerande aktiviteterna.
- För åkomman alopeci fann kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel i enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG att nytta-riskförhållandet inte är gynnsamt och att dessa läkemedel därför inte längre ska vara indicerade vid denna terapeutiska indikation, med tanke på de totalt tillgängliga säkerhetsuppgifterna och särskilt i förhållande till risken för allvarliga tromboemboliska händelser samt de mycket begränsade effektuppgifterna.

I enlighet med artikel 107j.3 i direktiv 2001/83/EG rekommenderade kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel med majoritet

- a. att innehavarna av godkännande för försäljning ska sponsra en säkerhetsstudie efter godkännande för försäljning tillsammans med den uppföljande utvärderingen av resultaten av denna studie, samt en studie av läkemedelsanvändning (se bilaga IV – Villkor för godkännandena för försäljning),
- b. att innehavarna av godkännande för försäljning ska implementera riskminimerande åtgärder,
- c. att godkännandena för försäljning av läkemedel som innehåller cyproteronacetat/etinylestradiol (2 mg/0,035 mg) (se bilaga I) ska ändras (enligt ändringarna av produktinformationen som förklaras i bilaga III).

#### **CMD(h):s ståndpunkt**

Efter att ha beaktat rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel av den 16 maj 2013 i enlighet med artikel 107k.1 och 107k.2 i direktiv 2001/83/EG har CMD(h) kommit fram till en ståndpunkt om ändring av villkoren för godkännanden för försäljning av läkemedel som innehåller cyproteronacetat/etinylestradiol (2 mg/0,035 mg), för vilka de relevanta avsnitten i produktresumén och bipacksedeln fastställs i bilaga III och på de villkor som fastställs i bilaga IV.