

## **Приложение II**

**Научни заключения и основания за отказ, представени от Европейската агенция по лекарствата**

## Научни заключения

### Цялостно обобщение на научната оценка на Етинилестрадиол-Дроспиренон 24+4 и свързани с него имена (вж. Приложение I)

Етинилестрадиол-Дроспиренон 24+4 е комбиниран орален контрацептив (КОК), който съдържа етинилестрадиол 20 µg и прогестоген дроспиренон 3 µg (EE/DRSP).

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ), Bayer V.V., подава промяна от тип II чрез процедура по взаимно признаване за Етинилестрадиол – Дроспиренон 24+4 и свързани с него имена (NL/H/1269, 1270/01/II/006) на 26 януари 2009 г., за да поиска разширяване на показанието, което да включва:

*„Орална контрацепция за жени с умерена форма на акне вулгарис. Това лечение не освобождава пациентите от прилагане на специфично лечение на акне, ако е необходимо“*

в точка 4.1 „Терапевтични показания“ на кратката характеристика на продукта (КХП).

Резултатите за ефикасността при лечението на умерена форма на акне са получени от две плацебо-контролирани проучвания, които са включени в точка 5.1 „Фармакодинамични данни“ на КХП.

На 28 юни 2011 г. и 29 юни 2011 г. Италия и Швеция съответно започват сезиране по член 6, параграф 12 от Регламент (ЕО) № 1084/2003. От CHMP е поискано да даде своето становище относно това дали цялостният профил на съотношението полза/риск за Етинилестрадиол-Дроспиренон 24+4 в предложеното показание се счита за приемлив, особено в контекста на познатия по-висок риск от венозни тромбоемболични събития (ВТС) за DRSP-КОК в сравнение с левоноргестрел (LNG)-КОК, и започва процедурата през юли 2011 г.

С представянето на отговорите на списъка с въпроси на CHMP ПРУ променя искането за показанието и се връща към следното показание:

*„Лечение на умерена форма на акне вулгарис само при жени, които се нуждаят от перорална контрацепция“.*

CHMP разглежда всички налични данни с оглед на последния текст за заявеното показание.

### Ефикасност

Акнето е кожно заболяване на мастните фоликули, което се изразява в поява на лезии, които са или *възпалени* (т.е. папули, пустули и възли) или *невъзпалени* (т.е. отворени или затворени комедони).

Най-малко четири патофизиологични събития настъпват в инфектираните космени фоликули: i) андроген-медирано стимулиране на активността на мастните жлези, ii) нарушена кератинизация, водеща до запушване на фоликулите (образуване на комедони), iii) разпространение на бактерията *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) във фоликула, iv) възпаление.

Акнето засяга повече от 50% от тийнейджърите, но често продължава и в зряла възраст. Средната възраст на потърсилите лечение е 24 години, 10% от визитите са за лечение, извършвано, когато пациентите са на възраст между 35 и 44 години. Съобщава се, че социалното, психологическото и емоционалното увреждане, което може да настъпи вследствие на акне, е подобно на това, свързано с епилепсия, астма, диабет и артрит. Белезите може да доведат до проблеми по отношение на самочувствието за цял живот.

Класификацията на тежестта на акнето е от лека, умерена, умерено тежка до тежка форма в зависимост от наличието на лезиите.

В подкрепа на това показание са проведени две (A25083 и A25152) мултицентрови, двойно-слепи, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания за оценка на ефикасността и безопасността на EE/DRSP при жени с умерена форма на акне вулгарис.

Цялостната оценка на ефикасността на EE/DRSP като лечение за умерена форма на акне вулгарис при жени в репродуктивна възраст, наблюдавано по време на проучвания A25083 и A25152, демонстрира статистически значими отговори на лечението с EE/DRSP в сравнение с плацебо във всички четири основни променливи на ефикасността (възпалителни лезии, невъзпалителни лезии, общ брой на лезиите, както и жени с оценка „чист“ или „почти чист“ по скалата ISGA) и по-голямата част на вторични променливи за ефикасност (папули, пустули, затворени и отворени комедони). Включената в проучванията популация се смята за представителна на съответната таргетна популация за лечение на умерена форма на акне вулгарис.

След шест месеца на лечение в сравнение с плацебо EE/DRSP показва статистически и клинично значимо намаление на възпалителните лезии от 15,6% (49,3% срещу 33,7%), на невъзпалителните лезии от 18,5% (40,6% срещу 22,1%) и на общия брой на лезиите от 16,5% (44,6% срещу 28,1%). В допълнение, по-голям процент индивиди, 11,8% (18,6% срещу 6,8%), са с оценка „чист“ или „почти чист“ по скалата Investigator's Static Global Assessment (ISGA). Както се посочва по-горе, тези резултати са отразени в точка „фармакодинамични данни“ на информацията за продукта за EE/DRSP- КОК.

## **Безопасност**

Профилът на безопасност на EE/DRSP - КОК в одобреното показание е добре известен. Най-сериозните рискове, свързани с неговата употреба, са венозни тромбоемболични събития (BTC) и рак на гърдата:

### *Венозни тромбоемболични събития (BTC)*

По отношение на риска от BTC, свързан с EE/DRSP-КОК, проучване EURAS (проучване под ръководството на Европа) не може да изключи малка разлика в риска от BTC между дроспиренон и други комбинирани ОК. Величината на този относителен риск е подобна на тази в предишните проучвания на дезогестрел/гестоден ОК в сравнение с LNG-ОК. Това се потвърждава от проучвания случай-контрола, които показват постоянни резултати с 2 до 3-пъти по-голям риск за дроспиренон срещу LNG-съдържащи ОК.

Последният преглед, извършен от работната група по лекарствена безопасност (PhVWP) през януари 2012 г., потвърждава, че DRSP-съдържащи ОК са свързани с по-висок риск от BTC от левоноргестрел-съдържащите КОК и че рискът може да бъде сходен с този за дезогестрел/гестоден-съдържащи КОК.

Това е важен фактор, който трябва да се вземе предвид при избора на орални контрацептиви и може да попречи EE/DRSP-КОК да се разглежда като първи избор за контрацепция в клиничната практика.

### *Рак на гърдата*

По отношение на риска от рак на гърдата, най-големият мета-анализ до момента, включващ 53 297 жени с рак на гърдата и 100 239 контроли показва, че настоящата употреба на комбинирани ОК е свързана с относителен риск (RR) от 1,24 (95% ДИ 1,15 – 1,33). Освен това при анализиране на данните по отношение на възрастта при първо използване, жените, които започват да използват ОК преди 20-годишна възраст са с по-висок риск от рак на гърдата от тези, които започват по-късно, RR = 1,22 (95% ДИ 1,17 – 1,26; *Lancet* 1996).

Като цяло профилът на безопасност на EE/DRSP оралните контрацептиви е известен от използването му като орална контрацепция и се свързва с редки, но сериозни нежелани събития (т.е. ВТС и рак на гърдата). ВТС-асоциираният риск е по-висок за EE/DRSP оралните контрацептиви в сравнение с други комбинирани орални контрацептиви.

### **Мерки за минимизиране на риска**

ПРУ представя програма за минимизиране на риска, за да се гарантира безопасното използване на EE/DRSP-КОК и да се ограничи възможната употреба не по предназначение след разрешаване на заявеното показание.

Конкретното съдържание на предложената образователна програма следва да бъде договорена с националните компетентни органи, след разрешаването на комбинираното показание. Основни инструменти (например лекции, конференции, симпозиуми), насочени към доставчиците на здравни услуги, са предложени като образователни материали за предписващите лекари, като се набляга на съотношението полза/риск на използването на EE/DRSP в таргетната популация и да се попречи на употребата не по предназначение, както и да се обърне внимание на пациентите, че лечението на умерена форма на акне с EE/DRSP е ограничено до пациенти, които наистина се нуждаят от хормонална контрацепция.

В допълнение и с цел да се следи ефективността на образователната програма с последващото наблюдение на практиките на предписване на EE/DRSP-КОК в Европа са предложени две проучвания за използване на лекарства. Притежателят на разрешението за употреба се ангажира също така за допълнително подобряване и разширяване на образователната програма, ако честотата на предписване за лечението на умерена форма на акне при жени, които не се нуждаят от контрацепция е по-висок от 10% и в двете проучвания за използване на лекарството.

CHMP счита предложените от ПРУ мерки за минимизиране на риска за недостатъчни за осигуряване на безопасната и ефективна употреба на EE/DRSP в конкретната заявена клинична ситуация. Очаква се насоките за предписване да имат слабо въздействие върху спазването и съответствието с информацията за продукта.

### **Цялостна оценка на съотношението полза/риск**

Цялостната ефикасност на EE/DRSP за лечение на умерена форма на акне вулгарис при жени в репродуктивна възраст е показана в две плацебо-контролирани, A25083 и A25152, проучвания. Статистически значими отговори на лечение с EE/DRSP в сравнение с плацебо се наблюдава във всички четири основни променливи на ефикасността (възпалителни лезии, невъзпалителни лезии, общ брой на лезиите, както и жени с оценка "чист" или "почти чист" по скалата на ISGA). Средната наблюдавана разлика в общото намаление на лезиите е от 16% между EE/DRSP и плацебо.

Профилът на безопасността на EE/DRSP е известен от използването му като орална контрацепция. Лечението с EE/DRSP се свързва с венозни тромбоемболични събития (ВТС), както и с рисковете от рак на гърдата. В тази връзка наскоро проведен преглед на безопасността, извършен от работната група по лекарствена безопасност (PhVWP) през януари 2012 г., потвърждава, че DRSP-съдържащи ОК са свързани с по-висок риск от ВТС от левоноргестрел-съдържащите КОК и че рискът може да бъде сходен с този за дезогестрел/гестоден-съдържащи КОК. Това е важен фактор при предписването на орален контрацептив и може да попречи EE/DRSP-КОК да се разглежда като първи избор за контрацепция в клиничната практика.

По отношение на риска от рак на гърдата, публикуваните данни показват, че сегашното използване на комбинирани ОК се свързва с относителен риск (RR) от 1,24 (95% ДИ 1,15 – 1,33). Освен това, жените, които започват да използват ОК преди 20-годишна възраст са с по-висок

риск от рак на гърдата от тези, които започват по-късно, RR = 1,22 (95% ДИ 1,17 – 1,26; *Lancet* 1996).

Като цяло профилът на безопасността на EE/DRSP оралните контрацептиви е известен и се свързва със сериозни нежелани събития (т.е. ВТС и рак на гърдата). ВТС-асоциираният риск е по-висок за EE/DRSP оралните контрацептиви в сравнение с други комбинирани орални контрацептиви.

Като се има предвид всичко по-горе изложено и фактът, че акнето е много често срещано състояние при младите жени, Комитетът изразява опасения, че даден благоприятен ефект, констатиран от пациента от употребата на EE/DRSP, ще намали мотивацията за спиране на приема, когато необходимостта от контрацепция спре и следователно не би било възможно да се гарантира, че употребата на лекарствения продукт ще бъде ограничена до лечението на умерена форма на акне вулгарис само при жените, които се нуждаят от перорална контрацепция. Това е от значение, тъй като рискът от венозен тромбемболизъм за дроспиренон-съдържащи ОК е по-висок (приблизително 2-кратно), отколкото за левоноргестрел-съдържащи ОК.

СНМР разглежда мерките за минимизиране на риска, предлагани от ПРУ, за да се гарантира безопасното използване на EE/DRSP-KOK и да се ограничи възможната употреба не по предназначение след разрешаване на заявеното показание. По-специално, образователната програма и проучванията за използване на лекарствата, предложени за проследяване на ефективността на мерките. Те са сметени за недостатъчни за гарантиране на безопасната и ефективна употреба на EE/DRSP в конкретната клинична ситуация. Очаква се насоките за предписване да имат слабо въздействие върху спазването на и съответствието с информацията за продукта.

По този начин възможността да се ограничи продължителността на лечението от предложената програма за минимизиране на риска не се счита за реалистична или достатъчно ефективна. В допълнение, двойната необходимост от лечение на акне, докато пациентът също така се нуждае и от перорална контрацепция, ще продължи да съществува по време на предписването. Всъщност предписващият лекар ще провери необходимостта от лечение на акне в началото на периода на предписването. Притежателят на разрешението за употреба не е представил убедително как това може да бъде гарантирано по време на лечението. Освен това притежателят на разрешението за употреба не успява да покаже, че след като необходимостта за орална контрацепция престане да съществува, пациентите ще бъдат прехвърлени към други лечения за акне. Ето защо продължава да буди безпокойство вероятността за ненужна експозиция на EE/DRSP за продължителни периоди само за показанието акне и че предложените дейности за минимизиране на риска не са достатъчни, за да гарантират използване на EE/DRSP за показанието акне само от жени, които се нуждаят от перорална контрацепция.

Въз основа на гореизложеното Комитетът е на мнение, че включването на лечение на акне вулгарис в показанието може ненужно да увеличи използването на EE/DRSP спрямо по-безопасен комбиниран орален контрацептив и че мерките за минимизиране, които биха могли да гарантират приемливо ниво на риск в това клиничното състояние не могат да бъдат идентифицирани.

Поради това СНМР заключава, че заявлението за промяна не отговаря на критериите за разрешаване и препоръчва отказ на промяната на условията на разрешението за употреба за всеки лекарствен продукт (всички лекарствени продукта), посочен(и) в приложение I.

## Основания за отказ

Като се има предвид, че

- Комитетът разглежда процедурата по член 6 (12) от Регламент (ЕО) № 1084/2003 на Комисията за Етинилестрадиол-Дроспиренон 24 + 4 и свързани с него имена, започната от Италия и Швеция. Тези държави-членки считат, че одобрението на промяната представлява сериозен риск за общественото здраве въз основа на това, че цялостният профил на съотношението полза/риск за Етинилестрадиол-Дроспиренон 24 + 4 при предложеното показание не се счита за приемливо в контекста на:
  - а) известния по-висок риск от венозни тромбоемболични събития (ВТС) за DRSP-КОК в сравнение с левоноргестрел (LNG)-КОК;
  - б) възможността продуктът да се използва при жени, които не са включени в таргетната популация.
- Комитетът разглежда всички налични данни, подадени от проучването на ефикасността и безопасността.
- Комитетът отбелязва, че цялостната ефикасност на EE/DRSP като лечение на умерена форма на акне вулгарис при жени в репродуктивна възраст е показана в две плацебо-контролирани проучвания. CHMP признава ефикасността в общото намаление на броя на лезиите.
- Комитетът разглежда познатия профил на безопасността на EE/DRSP, в частност по-високия риск, свързан с ВТС в сравнение с други налични ОК.
- Комитетът приема опасенията, повдигнати от държавите-членки във връзка с продължаването на използването на EE/DRSP при лечението на умерена форма на акне, когато контрацепцията вече не е необходима, за която съотношението полза/риск не е приемливо, като се има предвид рискът от редки, но сериозни нежелани лекарствени реакции, съпоставени с ограничените клинични ползи. Комитетът счита, че предложените мерки за минимизиране на риска няма да гарантират, ограничаването на употребата на продукта до лечение на умерена форма на акне само при жените, които се нуждаят от перорална контрацепция, и не може да идентифицира други мерки за минимизиране на риска, които биха намалили такъв риск. Ето защо Комитетът заключава, че заявлението за промяна трябва да се откаже. CHMP отбелязва, че са достъпни други терапевтични варианти само за лечение на акне.

Следователно CHMP заключава, в съответствие с член 32 параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО, че заявлението за промяна не отговаря на критериите за разрешаване, и препоръчва отказ на промяната на условията на разрешението за употреба на Етинилестрадиол-Дроспиренон 24 + 4 и свързаните с него имена (вж. Приложение I).