

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění zamítnutí změny registrace předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 a souvisejících názvů (viz příloha I)

Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 je kombinovaný perorální antikoncepční přípravek. Obsahuje 20 µg ethinylestradiolu a 3 mg progestogen drospirenonu (EE/DRSP).

Držitel rozhodnutí o registraci, společnost Bayer B.V., předložil dne 26. ledna 2009 prostřednictvím postupu vzájemného uznávání změnu typu II pro přípravek Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 a související názvy (NL/H/1269, 1270/01/II/006) za účelem rozšíření indikace o toto:

„Perorální antikoncepce pro ženy se středně závažným onemocněním acne vulgaris. Tato léčba nevyklučuje u pacientek specifickou léčbu akné, je-li nezbytná.“

v bodě 4.1 „Terapeutické indikace“ v souhrnu údajů o přípravku.

Výsledky účinnosti léčby středně závažného akné jsou odvozeny ze dvou placebem kontrolovaných studií, které jsou zahrnuty v bodě 5.1 „Farmakodynamické vlastnosti“ souhrnu údajů o přípravku.

Dne 28. června 2011 předložila Itálie tuto záležitost k přezkoumání podle čl. 6 odst. 12 nařízení Komise (ES) č. 1084/2003 a dne 29. června 2011 tak učinilo Švédsko. Výbor CHMP byl požádán, aby vydal stanovisko ohledně toho, zda je celkový profil přínosů a rizik přípravku Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 v navrhované indikaci považován za přijatelný, zvláště s ohledem na známé vyšší riziko žilních tromboembolických příhod (VTE) u kombinovaných perorálních antikoncepčních přípravků obsahujících DRSP oproti perorálním antikoncepčním přípravkům obsahujícím levonorgestrel, a v červenci 2011 zahájil postup přezkoumání.

Držitel rozhodnutí o registraci předložil odpovědi na seznam otázek výboru CHMP a při této příležitosti pozměnil požadavek na indikaci a změnil ji takto:

„Léčba středně závažného onemocnění acne vulgaris pouze u žen, které chtějí užívat perorální antikoncepci.“

Výbor CHMP s ohledem na toto pozměněné znění požadované indikace zvážil veškeré dostupné údaje.

Účinnost

Akné je kožní onemocnění mazových folikulů, které se projevuje ložisky, která jsou buď *zánětlivá* (tj. papuly, pustuly a noduly) nebo *nezánětlivá* (tj. otevřené nebo uzavřené komedony).

Ve vlasových folikulech postižených akné se odehrávají minimálně čtyři patofyziologické děje:

i) androgeny zprostředkovaná stimulace činnosti mazových žlázek; ii) abnormální keratinizace vedoucí k ucpání folikulu (tvorbě komeda); iii) proliferace bakterie *Propioni-bacterium acnes* (*P. acnes*) uvnitř folikulu; iv) zánět.

Akné postihuje více než 50 % dospívajících, ale často pokračuje i do dospělosti. Průměrný věk při zahájení léčby je 24 let, přičemž 10 % návštěv lékaře se týká pacientek ve věku 35 až 44 let. Udává se, že sociální, psychologické a emoční poškození, které může vzniknout kvůli akné, je podobné jako u epilepsie, astmatu, diabetu a artritidy. Vznik jizev může vést k celoživotním problémům se sebedůvěrou.

Akné lze v závislosti na přítomnosti ložisek klasifikovat jako mírné, střední, středně závažné až závažné.

Na podporu této indikace byly provedeny dvě multicentrické, dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studie (A25083 a A12152) za účelem hodnocení účinnosti a bezpečnosti EE/DRSP u žen se středně závažným onemocněním acne vulgaris.

Celkové hodnocení účinnosti EE/DRSP při léčbě středně závažného onemocnění acne vulgaris u žen v reprodukčním věku zaznamenané v rámci studií A25083 a A25152 ukazuje statisticky významnou reakci na léčbu EE/DRSP oproti placebo u všech čtyř primárních proměnných účinnosti (zánětlivá ložiska, nezánětlivá ložiska, celkový počet ložisek a počet žen, u kterých ložiska vymizela či téměř vymizela dle stupnice ISGA) a u většiny sekundárních proměnných účinnosti (papuly, pustuly, uzavřené a otevřené komedony). Populace zahrnutá do uvedených studií je považována za reprezentativní vzhledem k odpovídající cílové populaci pro léčbu středně závažného onemocnění acne vulgaris.

Kombinace léčivých látek EE/DRSP prokázala po šesti měsících léčby oproti placebo statisticky i klinicky významné snížení počtu zánětlivých ložisek o 15,6 % (49,3 % oproti 33,7 %), nezánětlivých ložisek o 18,5 % (40,6 % oproti 22,1 %) a celkového počtu ložisek o 16,5 % (44,6 % oproti 28,1 %). U vysokého procenta subjektů, 11,8 % (18,6 % oproti 6,8 %), bylo navíc prokázáno úplné nebo téměř úplné vymizení ložisek na stupnici ISGA (z angl. *Investigator's Static Global Assessment*). Jak je zmíněno výše, tyto výsledky jsou zohledněny v bodě týkajícím se farmakodynamických vlastností informací o přípravku pro kombinované perorální antikoncepční přípravky obsahující EE/DRSP.

Bezpečnost

Bezpečnostní profil antikoncepčních přípravků obsahujících EE/DRSP ve schválené indikaci je dobře znám. Nejzávažnější rizika související s léčbou jsou žilní tromboembolické příhody (VTE) a karcinom prsu:

Žilní tromboembolické příhody (VTE)

Co se týče rizika VTE spojeného s antikoncepčními přípravky obsahujícími EE/DRSP, studie EURAS (evropská řízená studie) nemůže vyloučit malý rozdíl v riziku VTE mezi drospirenonem a dalšími kombinovanými perorálními antikoncepčními přípravky. Velikost tohoto relativního rizika je podobná jako v předchozích studiích s perorálními antikoncepčními přípravky obsahujícími desogestrel/gestoden oproti perorálním antikoncepčním přípravkům obsahujícím levonorgestrel. Tuto skutečnost potvrdily případové kontrolní studie, které poskytují konzistentní výsledky, přičemž riziko u drospirenonu je 2krát až 3krát vyšší než u perorálních antikoncepčních přípravků obsahujících levonorgestrel.

Nejnovější hodnocení pracovní skupiny pro farmakovigilanci (PhVWP) dokončené v lednu 2012 potvrdilo, že perorální antikoncepční přípravky obsahující DRSP jsou spojeny s vyšším rizikem VTE oproti kombinovaným perorálním antikoncepčním přípravkům obsahujícím levonorgestrel a že riziko může být u kombinovaných perorálních antikoncepčních přípravků obsahujících desogestrel/gestoden podobné.

Jedná se o důležitý faktor, který je nutné zvážit při výběru perorálního antikoncepčního přípravku. Tento faktor může zabraňovat zařazení perorálních antikoncepčních přípravků obsahujících EE/DRSP do první linie volby antikoncepce v klinické praxi.

Karcinom prsu

S ohledem na riziko karcinomu prsu prokázala dosud největší provedená metaanalýza zahrnující 53 297 žen s karcinomem prsu a 100 239 kontrol, že současné používání kombinovaných perorálních antikoncepčních přípravků je spojeno s relativním rizikem (RR) ve výši 1,24 (95% interval spolehlivosti 1,15–1,33). Při analýze údajů týkajících se věku při prvním použití se ukázalo, že ženy, které začaly užívat perorální antikoncepční přípravky před 20. rokem věku, měly vyšší riziko karcinomu prsu než ty, které s užíváním začaly později, RR = 1,22 (95% interval spolehlivosti 1,17–1,26; *Lancet* 1996).

Celkový bezpečnostní profil perorálních antikoncepčních přípravků obsahujících EE/DRSP je znám v souvislosti s jejich použitím jako perorální antikoncepce a je spojen se vzácnými, ale závažnými nežádoucími příhodami (tj. VTE a karcinomem prsu). Riziko související s VTE je vyšší u perorálních antikoncepčních přípravků obsahujících EE/DRSP oproti jiným kombinovaným perorálním antikoncepčním přípravkům.

Opatření k minimalizaci rizik

Držitel rozhodnutí o registraci předložil program pro minimalizaci rizik k zajištění bezpečného použití perorálních antikoncepčních přípravků obsahujících EE/DRSP a k omezení možného použití těchto přípravků mimo schválené indikace po schválení požadované indikace.

Specifický obsah navrhovaného vzdělávacího programu měl být schválen příslušnými vnitrostátními orgány po schválení kombinované indikace. Jako vzdělávací materiály pro předepisující lékaře zdůrazňující poměr přínosů a rizik použití EE/DRSP u cílové populace, odrazující od použití mimo schválené indikace a zdůrazňující pacientkám, že léčba středně závažného akné pomocí EE/DRSP je omezena na pacientky, které si skutečně přejí užívat hormonální antikoncepci, byly navrženy obecné nástroje (např. přednášky, konference, symposia), jejichž cílovou skupinou jsou poskytovatelé zdravotní péče.

Navíc za účelem monitorování účinnosti vzdělávacího programu s následným monitorováním praxe, pokud jde o předepisování kombinovaných perorálních antikoncepčních přípravků obsahujících EE/DRSP, byly navrženy dvě studie užívání léků. Držitel rozhodnutí o registraci se také zavázal dále zlepšovat a rozšiřovat vzdělávací program, jestliže by míra předepisování těchto přípravků k léčbě středně závažného akné u žen, které si nepřejí používat antikoncepci, vedla v obou studiích užívání léků k vyššímu než 10% používání.

Výbor CHMP nepovažoval opatření navržená držitelem rozhodnutí o registraci k minimalizaci rizik za dostatečná pro zajištění bezpečného a účinného používání EE/DRSP ve specifické požadované klinické situaci. Dá se očekávat, že pokyny týkající se předepisování těchto přípravků budou mít pouze malý vliv na dodržování informací o přípravku.

Celkové vyhodnocení přínosů a rizik

Celková účinnost EE/DRSP v rámci léčby středně závažného onemocnění acné vulgaris u žen v reprodukčním věku byla prokázána ve dvou placebem kontrolovaných studiích A25083 a A25152. Byla pozorována statisticky významná reakce na léčbu EE/DRSP oproti placebu u všech čtyř primárních proměnných účinnosti (zánětlivá ložiska, nezápětivá ložiska, celkový počet ložisek a množství žen s úplným nebo téměř úplným vymizením ložisek dle stupnice ISGA). Průměrný rozdíl pozorovaný u snížení celkového počtu ložisek mezi EE/DRSP a placebem byl 16 %.

Bezpečnostní profil kombinace léčivých látek EE/DRSP je znám v souvislosti s jejím používáním v rámci perorálního antikoncepčního přípravku. Léčba EE/DRSP je spojena s rizikem žilních tromboembolických příhod (VTE) a rizikem karcinomu prsu. V tomto ohledu potvrdilo nejnovější bezpečnostní hodnocení provedené v lednu 2012 pracovní skupinou pro farmakovigilanci, že perorální antikoncepční přípravky obsahující DRSP jsou spojeny s vyšším rizikem VTE oproti perorálním antikoncepčním přípravkům obsahujícím levonorgestrel a že riziko může být podobné riziku u perorálních antikoncepčních přípravků obsahujících desogestrel/gestoden. Jedná se o důležitý faktor při předepisování perorálního antikoncepčního přípravku. Tento faktor může zabraňovat zařazení perorálních antikoncepčních přípravků obsahujících EE/DRSP do první linie volby antikoncepce v klinické praxi.

Co se týče rizika karcinomu prsu, publikované údaje ukazují, se současné používání kombinovaných perorálních antikoncepčních přípravků je spojeno s relativním rizikem (RR) 1,24 (95% interval spolehlivosti 1,15–1,33). Ženy, které začaly užívat perorální antikoncepční přípravky před 20. rokem

věku, vykazovaly navíc vyšší riziko karcinomu prsu než ženy, které začaly později, RR = 1,22 (95% interval spolehlivosti 1,17–1,26; *Lancet* 1996).

Celkově je bezpečnostní profil perorálních antikoncepčních přípravků obsahujících EE/DRSP znám a je spojen se závažnými nežádoucími příhodami (tj. VTE a karcinomem prsu). Riziko související s VTE je u perorálních antikoncepčních přípravků obsahujících EE/DRSP vyšší oproti jiným kombinovaným perorálním antikoncepčním přípravkům.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem a vzhledem k tomu, že akné je u mladých žen velmi běžným onemocněním, vyjádřil výbor obavu, že prospěšný účinek zaznamenaný pacientkou při použití EE/DRSP by mohl snižovat motivaci ukončit užívání, když není nutné používat antikoncepci, a není proto možné zajistit, aby bylo použití léčivého přípravku omezeno na léčbu středně závažného onemocnění *acne vulgaris* pouze u žen, které chtějí užívat perorální antikoncepci. To vyvolává obavy, jelikož riziko žilního tromboembolismu u perorálních antikoncepčních přípravků obsahujících drospirenon je vyšší (přibližně 2x) než u perorálních antikoncepčních přípravků obsahujících levonorgestrel.

Výbor CHMP vzal v úvahu opatření k minimalizaci rizik navrhovaná držitelem rozhodnutí o registraci pro zajištění bezpečného používání perorálních antikoncepčních přípravků obsahujících EE/DRSP a pro omezení možného použití mimo schválené indikace po schválení požadované indikace. Konkrétně se jednalo o vzdělávací program a studie užívání léků navrhuující monitorování účinnosti opatření. Tato opatření nebyla považována za dostatečná pro zajištění bezpečného a účinného používání EE/DRSP ve specifické klinické situaci. Dá se očekávat, že pokyny týkající se předepisování budou mít pouze malý vliv na dodržování informací o přípravku.

Navrhovaný program pro minimalizaci rizik není proto považován z hlediska potenciálu pro omezení trvání léčby za realistický nebo dostatečně účinný. V čase předepsání léčiva navíc bude existovat potřeba léčby akné i předepsání perorální antikoncepce pacientce. Ve skutečnosti ověří předepisující lékař nutnost léčby akné na začátku preskripčního období. Držitel rozhodnutí o registraci přesvědčivě neprokázal, jak by toto ověření mělo být zajištěno i během léčby. Držitel rozhodnutí o registraci dále neprokázal, že jakmile přestane být nutné používat perorální antikoncepci, pacientky budou převedeny na jinou léčbu akné. Přetrvává tedy obava týkající se možné zbytečné expozice EE/DRSP po prodloužené období na základě samostatné indikace léčby akné a že navrhované činnosti pro minimalizaci rizik nejsou dostatečné pro zajištění použití EE/DRSP pouze v indikaci akné u žen, které chtějí užívat perorální antikoncepci.

Na základě výše zmíněných skutečností je výbor toho názoru, že zařazení léčby *acne vulgaris* do indikace může nežádoucím způsobem relativně zvýšit používání EE/DRSP oproti bezpečnějším kombinovaným perorálním antikoncepčním přípravkům a že opatření k minimalizaci rizik, která by zajistila přijatelnou úroveň rizika v této klinické situaci, nelze určit.

Výbor CHMP proto dospěl k závěru, že žádost o změnu nesplňuje kritéria pro udělení rozhodnutí o registraci, a proto doporučuje zamítnout změnu registrace všech léčivých přípravků uvedených v příloze I.

Zdůvodnění zamítnutí

Vzhledem k tomu že,

- výbor zvážil postup podle čl. 6 odst. 12 nařízení Komise (ES) č. 1084/2003 pro přípravek Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 a související názvy zahájený Itálií a Švédskem. Tyto členské státy byly toho názoru, že schválení změny představuje závažné riziko pro veřejné

zdraví na základě toho, že celkový profil poměru přínosů a rizik přípravku Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 v navrhované indikaci nebyl považován za přijatelný na základě:

a) známého vyššího rizika žilních tromboembolických příhod u kombinovaných perorálních antikoncepčních přípravků obsahujících DRSP oproti perorálním antikoncepčním přípravkům obsahujícím levonorgestrel;

b) potenciálního použití tohoto přípravku u žen, které nejsou zahrnuty v cílové populaci,

- výbor vzal v úvahu veškeré dostupné předložené údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti,
- výbor konstatoval, že celková účinnost EE/DRSP v rámci léčby středně závažného onemocnění acne vulgaris u žen v reprodukčním věku byla prokázána ve dvou placebem kontrolovaných studiích. Výbor zaznamenal účinnost při redukci celkového počtu ložisek,
- výbor vzal v úvahu známý bezpečnostní profil EE/DRSP, zvláště vyšší riziko spojené s VTE ve srovnání s dalšími dostupnými perorálními antikoncepčními přípravky,
- výbor shledal obavy vznesené členskými státy, co se týče pokračujícího používání EE/DRSP v rámci léčby středně závažného onemocnění akné, když již není zapotřebí antikoncepce, kde poměr přínosů a rizik není přijatelný (vzhledem k riziku vzácných, ale závažných nežádoucích příhod zvažnému oproti omezeným klinickým přínosům), jako oprávněné. Výbor dospěl k názoru, že navrhovaná opatření k minimalizaci rizika nezajistí, aby použití přípravku bylo omezeno na léčbu středně závažného onemocnění akné pouze u žen, které chtějí užívat perorální antikoncepci, a nebyl schopen stanovit jiná opatření k minimalizaci rizik, která by toto riziko mohla snížit. Výbor proto dospěl k závěru, že žádost o změnu se zamítá. Výbor CHMP zaznamenal, že pro samostatnou léčbu akné jsou k dispozici jiné léčebné možnosti,

výbor CHMP tedy v souladu s čl. 32 odst. 4 směrnice 2001/83/ES dospěl k závěru, že žádost o změnu nespĺňuje kritéria pro udělení rozhodnutí o registraci a doporučil zamítnutí změny registrace přípravku Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 a souvisejících názvů (viz příloha I).