

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for afslaget fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Ethinylestradiol-Drospirenone og relaterede navne (se bilag I)

Ethinylestradiol-Drospirenone er et kombineret oralt antikonceptivum, der indeholder ethinylestradiol 20 µg og gestagenet drospirenon 3 mg (EE/DRSP).

Den 26. januar 2009 indgav indehaveren af markedsføringstilladelsen, Bayer B.V., en type II-ændringsansøgning via den gensidige anerkendelsesprocedure for Ethinylestradiol-Drospirenone og relaterede navne (NL/H/1269, 1270/01/II/006) med henblik på udvidelse af indikationen med:

"Oral svangerskabsforebyggelse hos kvinder med moderat acne vulgaris. Behandlingen bør ikke unddrage patienterne specifik acnebehandling, når denne er nødvendig"

i afsnit 4.1 "Terapeutiske indikationer" i produktresuméet.

Resultaterne vedrørende virkning ved behandling af moderat acne hidrører fra to placebokontrollerede undersøgelser, som er omtalt i afsnit 5.1 "Farmakodynamiske egenskaber" i produktresuméet.

Den 28. juni 2011 og den 29. juni 2011 indbragte henholdsvis Italien og Sverige en sag i henhold til artikel 6, stk. 12, i Kommissionens forordning (EF) nr. 1084/2003. CHMP blev anmodet om at afgive en udtalelse om, hvorvidt det overordnede benefit/risk-forhold for Ethinylestradiol-Drospirenone til den ansøgte indikation anses for acceptabelt. Baggrunden var navnlig, at kombinerede antikonceptiva med drospirenon (DRSP-COC) medfører større risiko for venøse tromboemboliske hændelser (VTE) end kombinerede antikonceptiva med levonorgestrel (LNG-COC). Proceduren blev indledt i juli 2011.

Ved besvarelsen af CHMP's spørgsmål ændrede indehaveren af markedsføringstilladelsen ansøgningen om indikationen og vendte tilbage til følgende indikation:

"Behandling af moderat acne vulgaris udelukkende hos kvinder, som ønsker svangerskabsforebyggelse".

CHMP gennemgik alle foreliggende data med henblik på sidstnævnte ordlyd af den ansøgte indikation.

Virkning

Acne er en hudsygdom i talgkirtlerne, der fremstår med forandringer, som enten er *inflammerede* (pabler, pustler og noduli) eller *ikke inflammerede* (åbne eller lukkede komedoner).

I acne-inficerede hårsække optræder mindst fire patofysiologiske processer: i) androgenmedieret stimulation af talgkirtlernes aktivitet, ii) abnorm keratinisering, der medfører tilstopning af talgkirtlerne (komedondannelse), iii) vækst af *Propriani-bacterium acnes* (*P. acnes*) i kirtlerne, og iv) inflammation.

Acne optræder hos mere end 50 % af alle teenagere, men vedvarer ofte ind i voksenlivet. Ved første fremmøde til behandling er patienterne i gennemsnit 24 år, men 10 % af behandlingsbesøgene finder sted, når patienterne er mellem 35 og 44 år. De sociale, psykologiske og emotionelle følger af acne er beskrevet som svarende til dem, der er knyttet til epilepsi, astma, diabetes og arthritis. Ardannelse kan føre til livslange selvværdsproblemer.

Acne kan klassificeres som mild, moderat, middelsvær eller svær, afhængigt af tilstedeværelsen af læsioner.

Til støtte for den ansøgte indikation blev der udført to dobbeltblindede, randomiserede, placebokontrollerede multicenterundersøgelser (A25083 and A25152) til vurdering af virkningen og sikkerheden af EE/DRSP hos kvinder med moderat acne vulgaris.

Den samlede vurdering af virkningen af EE/DRSP til behandling af moderat acne vulgaris hos kvinder i den fødedygtige alder i undersøgelse A25083 og A25152 viser statistisk signifikant respons på behandlingen med EE/DRSP i forhold til placebo for alle fire primære virkningsvariable (inflammatorisk læsion, ikke-inflammatorisk læsion, samlet antal læsioner og antal patienter med bedømmelsen "opklaret" eller "næsten opklaret" på ISGA-skalaen). Dette gælder ligeledes for størstedelen af de sekundære virkningsvariable (pabler, pustler, lukkede og åbne komedoner). Populationen i disse undersøgelser anses for at være repræsentativ for målpopulationen for behandling af moderat acne vulgaris.

Efter seks måneders behandling med EE/DRSP var der i forhold til placebo en statistisk signifikant og klinisk betydningsfuld reduktion på 15,6 % (49,3 % mod 33,7 %) af inflammatoriske læsioner, 18,5 % (40,6 % mod 22,1 %) af ikke-inflammatoriske læsioner og 16,5 % (44,6 % mod 28,1 %) af det samlede antal læsioner. Desuden fik 11,8 % flere af forsøgsdeltagerne (18,6 % mod 6,8 %) bedømmelsen "opklaret" eller "næsten opklaret" på ISGA-skalaen (Investigator's Static Global Assessment). Som nævnt er disse resultater afspejlet i afsnittet om farmakodynamiske egenskaber i produktinformationen for kombinerede orale antikonceptiva med EE/DRSP.

Sikkerhed

Sikkerhedsprofilen af kombinerede orale antikonceptiva med EE/DRSP er velkendt til den godkendte indikation. De alvorligste risici forbundet med behandlingen er venøse tromboemboliske hændelser (VTE) og brystkræft:

Venøse tromboemboliske hændelser (VTE)

Hvad angår risiko for VTE i forbindelse med kombinerede antikonceptiva med EE/DRSP kunne den europæisk ledede EURAS-undersøgelse ikke udelukke, at der findes en lille forskel i VTE-risiko mellem orale antikonceptiva med drospirenon og andre kombinerede orale antikonceptiva. Den relative risiko svarer til den, der er fundet i tidligere undersøgelser af orale antikonceptiva med desogestrel/gestoden i forhold til orale antikonceptiva med LNG. Dette bekræftes af case-control undersøgelser, der samstemmende har vist 2-3 gange større risiko ved orale antikonceptiva med drospirenon end med LNG.

Den seneste oversigt fra arbejdsgruppen vedrørende lægemiddelovervågning (PhVWP) blev udarbejdet i januar 2012. Den bekræfter, at der er større risiko for VTE knyttet til orale antikonceptiva indeholdende DRSP end til kombinerede orale antikonceptiva indeholdende levonorgestrel, og at denne risiko muligvis svarer til risikoen ved kombinerede orale antikonceptiva indeholdende desogestrel/gestoden.

Dette er en vigtig faktor, der må tages i betragtning ved valg af oralt antikonceptivum. Den kan indebære, at kombinerede orale antikonceptiva med EE/DRSP udelukkes som førstevalgs antikonceptiva i klinisk praksis.

Brystcancer

Den hidtil største metaanalyse af brystcancerisiko omfattede 53 297 kvinder med brystkræft og 100 239 kontrolpersoner. Analysen viste, at den nuværende anvendelse af kombinerede orale antikonceptiva er forbundet med en relativ risiko (RR) på 1,24 (95 % sikkerhedsinterval 1,15; 1,33). For aldersfordelingen ved førstegangsanvendelse fremgik det endvidere, at brystcancerisikoen var større hos kvinder, der var begyndt at bruge orale antikonceptiva inden 20-års alderen, end for dem, der begyndte senere, med RR = 1,22 (95 % sikkerhedsinterval 1,17; 1,26) (*Lancet* 1996).

Den overordnede sikkerhedsprofil af orale antikonceptiva med EE/DRSP kendes fra anvendelsen som antikonception, idet de er forbundet med sjældne, men alvorlige bivirkninger (VTE og brystcancer).

Den tilknyttede risiko for VTE er højere for orale antikonceptiva med EE/DRSP end for andre kombinerede orale antikonceptiva.

Foranstaltninger til risikominimering

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagde et program, der skulle sikre risikofri anvendelse af kombinerede perorale antikonceptiva med EE/DRSP og begrænse eventuel ikke-godkendt anvendelse efter at den ansøgte indikation er godkendt.

Det nærmere indhold af det påtænkte oplysningsprogram skulle aftales med de nationale kompetente myndigheder, efter at den kombinerede indikation var godkendt. Det var hensigten at anvende generelle redskaber i form af oplysningsmateriale til ordinerende læger (f.eks. forelæsninger, konferencer, symposier). Heri skulle der lægges vægt på benefit/risk-forholdet for anvendelse af EE/DRSP hos målpopulationen, undgåelse af ikke-godkendt brug og information af patienterne om, at behandling af moderat acne med EE/DRSP udelukkende er til patienter med behov for hormonel antikonception.

Derudover planlagdes to undersøgelser af lægemiddelanvendelse til overvågning af oplysningsprogrammets virkning gennem registrering af ordinationspraksis for kombinerede perorale antikonceptiva med EE/DRSP i Europa. Desuden forpligtede indehaveren af markedsføringstilladelsen sig til at forbedre og udvide oplysningsprogrammet yderligere, såfremt andelen af ordinationer til behandling af moderat acne hos kvinder uden behov for antikonception skulle vise sig at overstige 10 % i begge undersøgelser af lægemiddelanvendelse.

De risikominimeringsforanstaltninger, der er foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen, blev af CHMP ikke anset for tilstrækkelige til at sikre risikofri og effektiv anvendelse af EE/DRSP i den særlige kliniske situation, som ansøgningen vedrørte. Ordinationsvejledning forventes kun at have ringe indflydelse på overholdelsen af produktinformationen.

Samlet vurdering af benefit/risk-forholdet

Den overordnede virkning af EE/DRSP til behandling af moderat acne vulgaris hos kvinder i den fødedygtige alder blev dokumenteret i de to placebokontrollerede undersøgelser A25083 og A25152. EE/DRSP resulterede i statistisk signifikant respons i forhold til placebo for alle fire primære virkningsvariable (inflammatorisk læsion, ikke-inflammatorisk læsion, samlet antal læsioner og antal patienter med bedømmelsen af "opklaret" eller "næsten opklaret" på ISGA-skalaen). EE/DRSP mindskede det samlede antal læsioner med gennemsnitligt 16 % i forhold til placebo.

Sikkerhedsprofilen af EE/DRSP er velkendt fra dets anvendelse til peroral antikonception. Behandling med EE/DRSP er forbundet med venøse tromboemboliske hændelser (VTE) og brystcancerrisiko. I januar 2012 foretog arbejdsgruppen vedrørende lægemiddelovervågning (PhVWP) således en sikkerhedsgennemgang, der bekræftede, at orale antikonceptiva indeholdende DRSP medfører større risiko for VTE end orale antikonceptiva indeholdende levonorgestrel, og at risikoen muligvis er den samme som med orale antikonceptiva indeholdende desogestrel/gestoden. Dette er en vigtig faktor ved ordination af et oralt antikonceptivum og kan udelukke kombinerede orale antikonceptiva med EE/DRSP som førstevalgs antikonceptiva i klinisk praksis.

For brystcancerrisiko viste publicerede data, at den nuværende anvendelse af kombinerede orale antikonceptiva er forbundet med en relativ risiko (RR) på 1,24 (95 % sikkerhedsinterval 1,15; 1,33). Kvinder, der begyndte at bruge antikonceptiva inden 20-års alderen, havde desuden større risiko for at få brystcancer end de, der begyndte senere: RR = 1,22 (95 % sikkerhedsinterval 1,17; 1,26) (*Lancet* 1996).

Den overordnede sikkerhedsprofil af orale antikonceptiva af typen EE/DRSP er velkendt og er forbundet med alvorlige bivirkninger (VTE og brystcancer). Den tilknyttede risiko for VTE er højere for orale antikonceptiva med EE/DRSP end for andre kombinerede orale antikonceptiva.

I betragtning af alt det ovennævnte og den store udbredelse af acne blandt unge kvinder var der i udvalget bekymring for, at en gavnlig effekt af EE/DRSP kan mindske patientens motivation til at ophøre med indtagelsen ved ophør af behovet for antikonception. Lægemidlets anvendelse til behandling af moderat acne vulgaris vil derfor ikke med sikkerhed blive begrænset til kvinder med behov for oral antikonception. Dette medførte betænkelighed, da risikoen for venøs tromboembolisme for orale antikonceptiva indeholdende drospirenon er cirka dobbelt så stor som for orale antikonceptiva indeholdende levonorgestrel.

CHMP vurderede de af indehaveren af markedsføringstilladelsen påtænkte foranstaltninger, der skulle sikre risikofri anvendelse af perorale kontrazeptiva med EE/DRSP og begrænse eventuel ikke godkendt anvendelse, efter at den ansøgte indikation er godkendt. Disse foranstaltninger bestod dels i oplysningsprogrammet, dels de påtænkte undersøgelser af lægemiddelanvendelse til overvågning af foranstaltningernes effektivitet. De blev anset for utilstrækkelige til at sikre risikofri og effektiv anvendelse af EE/DRSP i den pågældende kliniske situation. Ordinationsvejledning forventes kun at have ringe indflydelse på overholdelsen af produktinformationen.

Det påtænkte program til risikominimering anses derfor ikke for at have et realistisk eller tilstrækkeligt potentiale for begrænsning af behandlingsvarigheden. På ordinationstidspunktet vil patienten have behov for både acnebehandling og oral antikonception. Den ordinerende læge vil således verificere behovet for acnebehandling ved begyndelsen af overordinationsperioden. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har imidlertid ikke på overbevisende måde godtgjort, hvordan dette kan sikres også i løbet af behandlingen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har endvidere ikke kunnet påvise, at patienterne vil blive sat over på andre acnemidler, når behovet for oral antikonception ophører. Der er derfor fortsat betænkelighed ved potentialet for unødigt langvarig eksponering for EE/DRSP på acneindikationen alene og for, at de påtænkte risikominimeringstiltag er utilstrækkelige til at sikre, at acnebehandling med EE/DRSP udelukkende anvendes af kvinder med behov for oral antikonception.

På dette grundlag er udvalget af den opfattelse, at udvidelse af indikationen med acne vil kunne øge anvendelsen af EE/DRSP unødigt i forhold til sikrere kombinerede orale antikonceptiva, og at der ikke findes risikominimeringsforanstaltninger, der sikrer et acceptabelt risikoniveau i denne kliniske situation.

CHMP konkluderede derfor, at ændringsansøgningen ikke opfylder godkendelseskriterierne, og anbefalede afslag på ansøgningen om ændring af betingelserne i markedsføringstilladelsen for alle de i bilag I omhandlede lægemidler.

Begrundelse for afslaget

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede den indbringelse, der var indledt af Italien og Sverige i henhold til artikel 6, stk. 12, i Kommissionens forordning (EF) nr. 1084/2003, for Ethinylestradiol-Drospirenone og relaterede navne. Disse medlemsstater anså godkendelse af ændringsansøgningen for at ville udgøre en alvorlig risiko for den offentlige sundhed, da det overordnede benefit/risk-forhold for Ethinylestradiol-Drospirenone til den ansøgte indikation ikke blev anset for acceptabelt på baggrund af:

a) den kendte større risiko for venøse tromboemboliske hændelser med kombinerede orale antikonceptiva indeholdende DRSP end for tilsvarende præparater indeholdende levonorgestrel

b) den potentielle anvendelse af produktet til kvinder, der ikke er tilhører målpopulationen.

- Udvalget gennemgik alle foreliggende data vedrørende virkning og sikkerhed.
- Udvalget tog til efterretning, at den overordnede virkning af EE/DRSP til behandling af moderat acne vulgaris hos kvinder i den fødedygtige alder er dokumenteret i to placebokontrollerede undersøgelser. Udvalget anerkendte virkningen i form af mindskelse af det samlede antal læsioner.
- Udvalget tog den velkendte sikkerhedsprofil af EE/DRSP i betragtning, navnlig den højere risiko for VTE i forhold til andre tilgængelige orale antikonceptiva.
- Udvalget fandt det berettiget, at nogle medlemsstater havde rejst betænkeligheder vedrørende fortsat anvendelse af EE/DRSP til behandling af moderat acne efter ophør af behovet for antikonception, da benefit/risk-forholdet for en sådan anvendelse ikke er acceptabelt på grund af risikoen for sjældne, men alvorlige bivirkninger sammenholdt med de begrænsede kliniske fordele. Efter udvalgets opfattelse vil de påtænkte foranstaltninger til risikominimering ikke sikre, at produktets anvendelse begrænses til moderat acne hos kvinder med behov for oral antikonception, og udvalget kunne ikke pege på andre risikominimeringsforanstaltninger, der ville nedsætte denne risiko. Udvalget konkluderede derfor, der burde gives afslag på ændringsansøgningen. Udvalget bemærkede, at der findes alternativer til behandling af acne alene -

konkluderede CHMP i overensstemmelse med artikel 32, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF, at ændringsansøgningen ikke opfylder kriterierne for godkendelse, og anbefalede afslag på ansøgningen om ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen for Ethinylestradiol-Drospirenone og relaterede navne (se bilag I).