

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja Euroopan lääkeviraston perusteet myyntiluvan epäämiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 ja muita kauppanimiä (ks. liite I)

Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 on yhdistelmäehkäisytabletti (COC), joka sisältää 20 µg etinyyliestradiolia ja 3 mg drospirenoni-progestogeenia (EE/DRSP).

Myyntiluvan haltija Bayer B.V. toimitti 26. tammikuuta 2009 tunnustamismenettelyn kautta tyyppin II muutoksen Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 -valmisteelle ja muille kauppanimille (NL/H/1269, 1270/01/II/006) ja pyysi käyttöaiheen laajentamista seuraavasti:

"Suun kautta otettava ehkäisy naisille, joilla on keskivaikea acne vulgaris. Tämä hoito ei estä antamasta potilaille tarvittaessa erityistä aknehoitoa"

valmisteyhteenvedon kohdassa 4.1 "Käyttöaiheet".

Tulokset hoidon tehosta keskivaikeaan akneen ovat peräisin kahdesta lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta, jotka mainitaan valmisteyhteenvedon kohdassa 5.1, "Farmakodynamiikka".

Italia (28. kesäkuuta 2011) ja Ruotsi (29. kesäkuuta 2011) käynnistivät komission asetuksen (EY) N:o 1084/2003 6(12) artiklan nojalla lausuntopyyntömenettelyn. Lääkevalmistekomitealta pyydettiin lausuntoa siitä, katsotaanko Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 -valmisteen yleinen riski-hyötysuhde esitettyssä käyttöaiheessa hyväksyttäväksi, erityisesti, kun tiedetään, että drospirenoni-yhdistelmäehkäisytabletteihin liittyy suurempi laskimotromboembolisten tapahtumien (VTE:t) riski verrattuna levonorgestreeli-yhdistelmävalmisteisiin (LNG-yhdistelmävalmisteet). Komitea aloitti lausuntomenettelyn heinäkuussa 2011.

Samalla kun myyntiluvan haltija toimitti vastaukset lääkevalmistekomitean kysymysluetteluun, se muutti haetun käyttöaiheen seuraavaan muotoon:

"Keskivaikean acne vulgariksen hoito naisilla, jotka haluavat käyttää suun kautta otettavaa ehkäisyä".

Lääkevalmistekomitea käsitteli kaikkia saatavilla olevia tietoja haetun indikaation uuden sanamuodon valossa.

Valmisteen teho

Akne on talirauhasiin vaikuttava ihotauti. Se ilmenee leesioina, jotka ovat joko *tulehduksellisia* (eli näppylöitä, märkärakkuloita tai kyhmyjä) tai *ei-tulehduksellisia* (eli avoimia tai sulkeutuneita komedoja).

Aknen sairastuttamassa karvatupessa tapahtuu ainakin neljä patofysiologista ilmiötä: i) talirauhasen toiminnan androgeenivälitteinen stimulaatio, ii) karvatupen tukkeutumiseen johtava poikkeava keratinisoituminen (komedon muodostuminen) iii) *Propioni-bacterium acnes* (*P. acnes*) -bakteerin lisääntyminen karvatupessa, iv) tulehdus.

Yli 50 prosenttia teini-ikäisistä saa aknen, ja monilla vaiva jatkuu aikuisikään asti. Aknehoidon aloittavien potilaiden keski-ikä on 24 vuotta, ja 10 prosenttia hoitokäynneille tulevista potilaista on 35-44-vuotiaita. Aknesta mahdollisesti aiheutuvien sosiaalisten, psykologisten ja tunne-elämän haittojen on raportoitu vastaavan epilepsian, astman, diabeteksen ja reuman aiheuttamia haittoja. Aknearvet voivat aiheuttaa elinikäisiä itsetunto-ongelmia.

Akne luokitellaan leesioiden esiintymisen perusteella vaikeusasteeltaan lieväksi, kohtalaiseksi, keskivaikeaksi ja vaikeaksi.

Tämän käyttöaiheen tueksi on tehty kaksi (A25083 ja A25152) kaksoissokkoutettua, satunnaistettua, lumelääkekontrolloitua monikeskustutkimusta EE/DRSP:n tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi keskivaikean *acne vulgariksen* hoidossa naisilla.

Kun arvioitiin EE/DRSP:n yleistä tehoa tutkimuksissa A25083 ja A25152 mukana olleiden lisääntymisikäisten naisten keskivaikean *acne vulgariksen* hoidossa, kaikissa neljässä primaarissa tehoa kuvaavassa muuttujassa (tulehduksellinen leesio, ei-tulehduksellinen leesio ja leesioiden kokonaismäärä sekä naiset, joiden arviointi ISGA-asteikolla oli "oireeton" tai "lähes oireeton") sekä useimmissa toissijaisissa tehoa kuvaavissa muuttujissa (näppylät, märkärakkulat, sulkeutuneet ja avoimet komedot) EE/DRSP:n hoitovasteet todettiin tilastollisesti merkitseviksi lumelääkehoitoon verrattuna. Tutkimuspopulaation katsotaan edustavan vastaavaa kohdepopulaatiota keskivaikean *acne vulgariksen* hoidossa.

Lumelääkehoitoon verrattuna EE/DRSP-hoito vähensi kuuden kuukauden hoidon aikana leesioita tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevästi paremmin: EE/DRSP-hoito vähensi tulehduksellisia leesioita 15,6 % paremmin (49,3 % vs. 33,7 %), ei-tulehduksellisia leesioita 18,5 % paremmin (40,6 % vs. 22,1 %) ja kaikkia leesioita yhteensä 16,5 % paremmin (44,6 % vs. 28,1 %). Lisäksi EE/DRSP-hoitoa saaneista 11,8 % useammalla (18,6 % vs. 6,8 %) arviointi oli "oireeton" tai "lähes oireeton" Investigator's Static Global Assessment (ISGA) -asteikolla. Kuten edellä on mainittu, näitä tuloksia käsitellään EE/DRSP-yhdistelmäehkäisytablettien tuotetietojen farmakodynamiikkaosiossa.

Turvallisuus

EE/DRSP-yhdistelmäehkäisytablettien turvallisuusprofiili hyväksytyissä käyttöaiheissa tunnetaan hyvin. Vakavimmat hoitoon liittyvät riskit ovat laskimotromboemboliset tapahtumat (VTE:t) ja rintasyöpä.

Laskimotromboemboliset tapahtumat (VTE:t)

EE/DRSP-yhdistelmäehkäisytabletteihin liittyvän VTE-riskin osalta EURAS-tutkimuksessa (eurooppalaisten johtama tutkimus) ei voitu sulkea pois pientä VTE-riskin eroa drospirenonin ja muiden yhdistelmäehkäisytablettien välillä. Tämän suhteellisen riskin suuruusluokka on vastaava kuin on todettu aikaisemmissa tutkimuksissa vertaillaessa desogestreeli/gestodeeni-ehkäisytabletteja ja LNG-yhdistelmätabletteja. Havaintoa tukivat tapaus-verrokkitutkimukset, joiden tulokset olivat yhdenmukaisia ja joissa drospirenonin aiheuttama riski oli kaksin- tai kolminkertainen LNG:tä sisältäviin ehkäisytabletteihin verrattuna.

Lääkevalvontatyöryhmän (PhVWP) viimeisimmässä katsauksessa tammikuussa 2012 vahvistettiin, että DRSP:tä sisältäviin ehkäisytabletteihin liittyvä suurempi VTE-riski kuin levonorgestreeliä sisältäviin yhdistelmäehkäisytabletteihin ja että riski voi olla samansuuruinen kuin desogestreeliä/gestodeeniä sisältävillä yhdistelmäehkäisytableteilla.

Tämä on merkittävä tekijä, joka on otettava huomioon ehkäisytabletin valinnassa, ja se voi estää valitsemasta EE/DRSP-yhdistelmäehkäisytabletteja ensisijaiseksi ehkäisy menetelmäksi käytännön hoitotyössä.

Rintasyöpä

Laajin tähän mennessä toteutettu rintasyöpäriskin meta-analyysi käsitti 53297 rintasyöpää sairastavaa naista ja 100239 verrokkaa. Analyysi osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien tämänhetkiseen käyttöön liittyvä suhteellinen riski (RR) on 1,24 (95 %:n luottamusväli 1,15–1,33). Lisäksi kun tuloksia analysoitiin käytön aloittamiseen liittyvän iän mukaan, todettiin, että alle 20-vuotiaana ehkäisytablettien käytön aloittaneilla naisilla rintasyöpäriski oli suurempi kuin myöhemmin aloittaneilla, RR = 1,22 (95 %:n luottamusväli 1,17–1,26; *Lancet* 1996).

Yleisesti EE/DRSP-ehkäisytablettien turvallisuusprofiili kuvaa niiden käyttöä suun kautta otettavaan ehkäisyyn, mihin liittyy harvinaisia mutta vakavia haittatapahtumia (eli VTE ja rintasyöpä). EE/DRSP-ehkäisytabletteihin liittyy suurempi VTE-riski kuin muihin yhdistelmäehkäisytabletteihin.

Riskien minimointitoimet

Myyntiluvan haltija toimitti lääkevalmistekomitealle riskien minimointiohjelman EE/DRSP-yhdistelmäehkäisytablettien käytön turvallisuuden varmistamiseksi ja mahdollisen hyväksytyjen käyttöaiheiden vastaisen käytön rajoittamiseksi haetun käyttöaiheen hyväksymisen jälkeen.

Esitetyn valistusohjelman yksityiskohtaisesta sisällöstä oli määrä sopia kansallisten toimivaltaisten viranomaisten kanssa yhdistelmäkäyttöaiheen hyväksymisen jälkeen. Yleisiä terveydenhuollon ammattilaisiin kohdistettavia toimia (esim. luentoja, kokouksia ja symposiumeja) ehdotettiin valmistetta määräävien lääkärin valistamiseen. Ehdotettiin, että korostetaan EE/DRSP-valmisteiden käytön riski-hyötysuhdetta kohdepopulaatioissa ja vastustetaan hyväksytyjen käyttöaiheiden vastaista käyttöä sekä korostetaan potilaille, että keskivaikeaa aknea hoidetaan EE/DRSP-valmisteilla ainoastaan silloin, kun potilas todella tarvitsee myös hormonaalista ehkäisyä.

Tämän lisäksi ehdotettiin kahta lääkkeen käyttötutkimusta valistusohjelman tehon seuraamiseksi ja EE/DRSP-yhdistelmäehkäisytablettien määräämiskäytäntöjen seuraamiseksi Euroopassa tämän jälkeen. Myyntiluvan haltija sitoutui myös kehittämään ja laajentamaan valistusohjelmaansa siinä tapauksessa, että molemmissa lääkkeen käyttötutkimuksissa valmistetta määrättäisiin yli 10 prosentissa tapauksista keskivaikean aknen hoitoon naisille, jotka eivät tarvitse ehkäisyä.

Lääkevalmistekomitea katsoi myyntiluvan haltijan ehdottamat riskien minimointitoimet riittämättömiksi varmistamaan EE/DRSP:n turvallinen ja tehokas käyttö kyseisessä hoitotilanteessa. Valmisteen määräämistä koskevalla oppaalla voidaan odottaa olevan vain vähän vaikutusta tuotetietojen ohjeiden noudattamiseen.

Yleinen hyöty-riskiarviointi

EE/DRSP-valmisteen yleinen teho keskivaikean *acne vulgariksen* hoidossa lisääntymisikäisillä naisilla osoitettiin kahdessa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, A25083 ja A25152. Kaikissa neljässä primaarissa tehoa kuvaavassa muuttujassa (tulehduksellinen leesio, ei-tulehduksellinen leesio ja leesioiden kokonaismäärä sekä naiset, joiden arviointi ISGA-asteikolla oli "oireeton" tai "lähes oireeton") EE/DRSP:n hoitovasteet todettiin tilastollisesti merkitseviksi lumelääkehoitoon verrattuna. EE/DRSP:n ja lumelääkkeen välillä havaittu keskimääräinen ero leesioiden kokonaismäärän vähenemisessä on 16 %.

EE/DRSP-yhdistelmäehkäisytablettien turvallisuusprofiili suun kautta otettavana ehkäisynä tunnetaan. EE/DRSP-hoitoon liittyy laskimotromboemolian (VTE) ja rintasyövän riski. Tältä osin lääkevalvontatyöryhmän laatimassa uudessa turvallisuuskatsauksessa tammikuussa 2012 vahvistettiin, että DRSP:tä sisältäviin ehkäisytabletteihin liittyy suurempi VTE-riski kuin levonorgestreeliä sisältäviin yhdistelmäehkäisytabletteihin ja että riski voi olla samansuuruinen kuin desogestreeliä/gestodeeniä sisältävillä yhdistelmäehkäisytableteilla. Tämä on merkittävä tekijä ehkäisytabletteja määrättäessä, ja se voi estää valitsemasta EE/DRSP-yhdistelmäehkäisytabletteja ensisijaiseksi ehkäisymenetelmäksi käytännön hoitotyössä.

Julkaistut tulokset osoittivat rintasyöpäriskin osalta, että yhdistelmäehkäisytablettien tämänhetkiseen käyttöön liittyvä suhteellinen riski (RR) on 1,24 (95 %:n luottamusväli 1,15–1,33). Lisäksi alle 20-vuotiaana ehkäisytablettien käytön aloittaneilla naisilla rintasyöpäriski oli suurempi kuin myöhemmin aloittaneilla, RR = 1,22 (95 %:n luottamusväli 1,17–1,26; *Lancet* 1996).

EE/DRSP-ehkäisytablettien yleinen turvallisuusprofiili tunnetaan, ja siihen liittyy vakavia haittatapahtumia (eli VTE ja rintasyöpä). EE/DRSP-ehkäisytabletteihin liittyy suurempi VTE-riski kuin muihin yhdistelmäehkäisytabletteihin.

Ottaen huomioon kaiken edellä mainitun sekä sen, että akne on hyvin yleinen nuorten naisten vaiva, lääkevalmistekomitea esitti huolenaiheenaan, että potilaan havaitsema EE/DRSP:n myönteinen vaikutus akneen heikentäisi motivaatiota lopettaa lääkkeen käyttö, kun ehkäisytarvetta ei enää ole. Siten ei olisi mahdollista varmistaa, että keskivaikean *acne vulgariksen* hoito tällä lääkevalmisteella todella rajoittuisi vain ehkäisytabletteja tarvitseviin naisiin. Tämä aiheuttaa huolta siksi, että drospirenonia sisältäviin ehkäisytabletteihin liittyy suurempi (noin kaksinkertainen) laskimotromboemolian riski kuin levonorgestreeliä sisältäviin ehkäisytabletteihin.

Lääkevalmistekomitea käsitteli myyntiluvan haltijan ehdottamia riskien minimointitoimia EE/DRSP-yhdistelmäehkäisytablettien käytön turvallisuuden varmistamiseksi ja mahdollisen hyväksytyjen käyttöaiheiden vastaisen käytön rajoittamiseksi haetun käyttöaiheen hyväksymisen jälkeen. Ehdotetut toimet olivat valistusohjelma ja lääkkeen käyttötutkimukset, joilla seurattaisiin toimien tehokkuutta. Nämä katsottiin riittämättömiksi varmistamaan EE/DRSP:n turvallinen ja tehokas käyttö kyseisessä hoitotilanteessa. Valmisteen määräämistä koskevalla oppaalla voidaan odottaa olevan vain vähän vaikutusta tuotetietojen ohjeiden noudattamiseen.

Siten hoidon keston rajoittamista ehdotetulla riskien minimointiohjelmalla ei pidetä realistisena vaihtoehtona eikä toimia riittävän tehokkaina. Lisäksi potilaan kaksitahoinen hoidon tarve, eli tarve hoitaa aknea ja käyttää tabletteja raskauden ehkäisemiseen, on olemassa lääkettä määrättäessä. Siten valmisteen määrääjä toteaa aknen hoidon tarpeen ennen lääkemääräyksen antamista. Myyntiluvan haltija ei ole osoittanut vakuuttavasti, miten aknen hoitotarve todetaan hoidon aikana. Lisäksi myyntiluvan haltija ei kyennyt osoittamaan, että potilaille alettaisiin antaa jotain muuta hoitoa akneen ehkäisyyn tarpeen päätyttyä. Siten huolenaiheena on edelleen mahdollinen tarpeeton pitkäaikainen altistuminen EE/DRSP:lle pelkän aknenhoitoidikaation takia sekä ehdotettujen riskien minimointitoimien riittämättömyys varmistamaan, että EE/DRSP-valmistetta käytetään aknen hoitoon vain ehkäisytabletteja tarvitsevilla naisilla.

Edellä esitetyn perusteella lääkevalmistekomitea on sitä mieltä, että *acne vulgariksen* hoidon ottaminen käyttöaiheeksi saattaa tarpeettomasti lisätä EE/DRSP:n käyttöä turvallisempien yhdistelmäehkäisytablettien sijasta ja että myyntiluvan haltija ei ole pystynyt esittämään riskien minimointitoimia, joilla varmistettaisiin hyväksyttävä riskitaso tässä hoitotilanteessa.

Siksi lääkevalmistekomitea toteaa, että muutoksenhaku ei täytä hyväksymiskriteerejä ja suosittelee myyntiluvan ehtoihin haetun muutoksen epäämistä kaikkien liitteessä I lueteltujen lääkevalmisteiden osalta.

Epäämisen perusteet

Ottaen huomioon, että

- lääkevalmistekomitea otti huomioon Italian ja Ruotsin käynnistämän, komission asetuksen (EY) n:ro 1084/2003 6(12) artiklan mukaisen Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 -valmistetta ja rinnakkaisnimiä koskevan menettelyn. Nämä jäsenvaltiot katsoivat haetun muutoksen hyväksymisen aiheuttavan vakavan kansanterveydellisen riskin, sillä Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 -valmisteen yleistä riski-hyötysuhdetta ehdotetussa käyttöaiheessa ei voitu katsoa hyväksyttäväksi seuraavista syistä:

a) DRSP-yhdistelmäehkäisytabletteihin tiedetään liittyvän suurempi laskimotromboemboliatapahtumien (VTE) riski verrattuna levonorgestreeli-(LNG)-yhdistelmäehkäisytabletteihin

b) valmistetta saatettaisiin määrätä kohdepopulaatioon kuulumattomille naisille.

- lääkevalmistekomitea käsitteli kaikki toimitetut tehoa ja turvallisuutta koskevat tiedot.
- lääkevalmistekomitea totesi, että EE/DRSP-valmisteen yleinen teho keskivaikean *acne vulgariksen* hoidossa lisääntymisikäisillä naisilla on osoitettu kahdessa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa. Lääkevalmistekomitea totesi valmisteen vaikuttavan leesioiden kokonaismäärää vähentävästi.
- lääkevalmistekomitea tarkasteli EE/DRSP:n tunnettua turvallisuusprofiilia erityisesti valmisteeseen liittyvän VTE-riskin osalta verrattuna muihin saatavilla oleviin ehkäisytabletteihin.
- lääkevalmistekomitea totesi aiheellisiksi jäsenvaltioiden ilmaisemat huolenaiheet EE/DRSP:n käytön jatkamisesta keskivaikean aknen hoidossa, vaikka ehkäisyä ei enää tarvita, jolloin riski-hyötysuhde ei ole enää hyväksyttävä ottaen huomioon harvinaisten mutta vakavien haittatapahtumien riskin verrattuna vähäiseen kliiniseen hyötyyn. Lääkevalmistekomitea katsoi, että ehdotetuilla riskien minimointitoimilla ei voitaisi varmistaa, että valmisteen käyttö keskivaikean aknen hoitoon rajoittuisi ehkäisytabletteja tarvitseviin naisiin, eikä ollut esitetty muita sellaisia riskien minimointitoimia, joilla tällainen riski vähenisi. Siksi lääkevalmistekomitea päätyi eväämään muutoshakemuksen. Lääkevalmistekomitea totesi, että pelkän aknen hoitoon on muita vaihtoehtoja.

Siten lääkevalmistekomitea totesi direktiivin 2001/83/EY 32(4) artiklan mukaisesti, että muutoshakemus ei täytä hyväksymiskriteerejä ja suosittelee myyntiluvan ehtoihin haetun muutoksen epäämistä Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 -valmisteen ja rinnakkaisnimien osalta (ks. liite I).