

II. melléklet

**Tudományos következtetések és az Európai Gyógyszerügynökség által
kiadott elutasítás indoklása**

Tudományos következtetések

Az Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 és társult nevek (lásd az I. mellékletet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

Az Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 egy kombinált orális fogamzásgátló, amely 20 µg etinilösztradiolt és 3 mg progesztogén drospirenot (EE/DRSP) tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja, a Bayer B.V., II. típusú módosítást nyújtott be kölcsönös elismerési eljárás útján 2009. január 26-án az Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 és társult nevek (NL/H/1269, 1270/01/II/006) ügyében, a javallat alábbi módon való kiterjesztését kérvényezve:

„Orális fogamzásgátló közepes fokú acne vulgarisban szenvedő nők számára. Ez a kezelés nem mentesíti a betegeket a szükségesnek ítélt speciális acne kezelés alól.”

hozzáadása az alkalmazási előírás 4.1 pontjához (Terápiás javallatok).

A közepes fokú acne vulgaris kezelésének hatásossági eredményei az alkalmazási előírás 5.1 pontjában (Farmakodinámiai tulajdonságok) szereplő két placebokontrollos vizsgálatból származnak.

2011. június 28-án Olaszország, 2011. június 29-én Svédország indított az 1084/2003/EK sz. bizottsági rendelet 6(12) cikkelye szerinti beterjesztést. Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságát (CHMP) felkérték annak véleményezésére, hogy a javasolt javallatban alkalmazott Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 általános előny-kockázat profilja elfogadható-e, különös tekintettel arra, hogy a DRSP-tartalmú kombinált orális fogamzásgátlók vénás thromboemboliás esemény (VTE) kockázata meghaladja a levonorgesztrel-tartalmú (LNG) kombinált orális fogamzásgátlókéét. A CHMP 2011 júliusában kezdeményezte az eljárást.

A CHMP listáján szereplő kérdésekre adott válaszok benyújtásával a forgalomba hozatali engedély jogosultja módosította a javallatra vonatkozó kérvényét, és visszaállította az alábbi javallatot:

„Mérsékelt acne vulgaris kezelése kizárólag az orális fogamzásgátlót igénylő nőkben”.

A CHMP a rendelkezésre álló valamennyi adatot figyelembe vette a kérvényezett javallat utóbbi megfogalmazására tekintettel.

Hatásosság

Az acne a faggyúmirigyeket érintő bőrbetegség, amely *gyulladt* (tehát bőrgöbök, pattanások és csomók) elváltozásként vagy *nem gyulladt* (tehát nyitott vagy zárt mitesszer) elváltozásként jelentkezhet.

Az acnés szőrtüszőben legalább négy patofiziológiás esemény megy végbe: i) a faggyúmirigy aktivitásának androgén-mediált stimulációja; ii) abnormális keratinizáció, amely a tüsző eldugulásához (mitesszerképződéshez) vezet; iii) a *Propioni-bacterium acnes* (*P. acnes*) nevű baktérium proliferációja a tüszőben; iv) gyulladás.

Az acne a tizenévesek több mint 50%-át érinti, de gyakran felnőttkorban is folytatódik. A kezelésre jelentkezéskor a betegek átlagéletkora 24 év, és a kezelési látogatások 10%-ára a beteg 35 és 44 éves kora között kerül sor. Az acnéból eredő szociális, pszichológiai és érzelmi károsodás a jelentések szerint hasonló az epilepszia, az asztma, a diabetes és az arthritis által okozottéhoz. A hegesedés egész életen át tartó önbecsülési problémákat okozhat.

Az acne az elváltozások jelenlététől függően enyhe, közepes mértékű, és közepesen súlyos-súlyos osztályokba sorolható.

A javallat alátámasztására két (A25083 és A25152) multicentrikus, kettős-vak, randomizált, placebokontrollos vizsgálatot végeztek az EE/DRSP hatásosságának és biztonságosságának értékelésére közepes fokú acne vulgarisban szenvedő nőkben.

Az A25083 és A25152 vizsgálatokban a fogamzóképes korú nők közepes fokú acne vulgarisának kezelésére alkalmazott EE/DRSP általános hatásossági értékelése szerint az EE/DRSP kezelés statisztikailag szignifikáns válaszokat eredményezett a placebóhoz képest mind a négy elsődleges biztonságossági paraméterben (gyulladásos elváltozások, nem gyulladásos elváltozások, az elváltozások összes száma és az ISGA-skála szerinti „tisztá” vagy „majdnem tiszta” értékelést kapó nők), valamint a másodlagos hatásossági változók (bőrgöbök, pattanások, zárt vagy nyitott mitesszerek) többségében. A vizsgálati populáció reprezentatívnek tekinthető a közepesen súlyos acne vulgaris kezelésének megfelelő célpopulációjára nézve.

Hathónapos kezelést követően a placebóhoz képest az EE/DRSP statisztikailag és klinikailag szignifikáns csökkenést (15,6%) mutatott a gyulladásos elváltozásokban (49,3% vs. 33,7%), a nem gyulladásos elváltozásokban - 18,5% (40,6% vs. 22,1%) - és az elváltozások összes számában - 16,5% (44,6% vs. 28,1%). Továbbá az alanyok nagyobb hányada - 11,8% (18,6% vs. 6,8%) - mutatott „tisztá” vagy „majdnem tiszta” értékelést az Investigator's Static Global Assessment (ISGA) skálán. Mint már említettük, az EE/DRSP-tartalmú kombinált fogamzásgátló tabletták termékinformációjában található farmakodinámiás adatok szakasz tükrözi a fenti eredményeket.

Biztonságosság

Az engedélyezett javallatban alkalmazott EE/DRSP-tartalmú kombinált fogamzásgátlók biztonságossági profilja jól ismert. A kezelésével együtt járó legsúlyosabb kockázatok a vénás thromboemboliás események (VTE) és az emlőrák:

Vénás thromboemboliás események (VTE)

Az EE/DRSP-tartalmú kombinált fogamzásgátlók VTE kockázatával kapcsolatban az EURAS vizsgálat (európai irányítású vizsgálat) nem zárta ki, hogy kis különbség van a drospirenon és az egyéb kombinált orális fogamzásgátlók VTE kockázata között. Ennek a relatív kockázatnak a nagyságrendje hasonló a dezogesztrel/gesztodén tartalmú orális fogamzásgátló tabletták és a levonorgesztrel-tartalmú (LNG) orális fogamzásgátlók korábbi vizsgálataiban talált különbséghez. Ezt alátámasztották az esetellenőrző vizsgálatok is, amelyek az LNG-tartalmú orális fogamzásgátlókhoz viszonyítva konzisztensen 2–3-szor akkora kockázatot találtak a drospirenon esetében.

A Farmakovigilancia Munkacsoport (Pharmacovigilance Working Party, PhVWP) által 2012 januárjában befejezett legfrissebb felülvizsgálat megerősítette, hogy a DRSP-tartalmú orális fogamzásgátlókhoz nagyobb VTE kockázat társul, mint a levonorgesztrel-tartalmú kombinált orális fogamzásgátlókhoz, és hogy a kockázat hasonló lehet a dezogesztrel/gesztodén tartalmú orális fogamzásgátlókéhoz.

Ez fontos tényező, amelyet figyelembe kell venni az orális fogamzásgátló kiválasztásakor, és amely kizárhatja, hogy az EE/DRSP-tartalmú kombinált orális fogamzásgátlók első számú opcióként jöhessenek szóba a klinikai gyakorlatban.

Emlőrák

Az emlőrák kockázatával kapcsolatban az ez idáig végzett legnagyobb metaanalízis, amely 53 297 emlőrákos nőt és 100 239 kontrollt vizsgált, azt mutatta, hogy az orális fogamzásgátlók jelenlegi használatának relatív kockázata (RR) 1,24 (95%-os konfidencia-intervallum: 1,15–1,33). Továbbá az első használat életkorára vonatkozó adatok elemzésekor az orális fogamzásgátlók használatát 20 éves koruk előtt kezdő nőknél az emlőrák kockázata nagyobb volt, mint a később kezdőké, RR = 1,22 (95%-os konfidencia-intervallum: 1,17–1,26; *Lancet* 1996).

Összességében az EE/DRSP-tartalmú orális fogamzásgátlók biztonságossági profilja az orális fogamzásgátlóként való használatnak köszönhetően ismert; és ritka, de súlyos mellékhatásokkal (vagyis VTE és emlőrák) hozható összefüggésbe. A VTE kockázat az EE/DRSP-tartalmú orális fogamzásgátlók esetében nagyobb, mint a többi kombinált orális fogamzásgátló esetében.

Kockázatminimalizálási intézkedések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtott egy kockázatminimalizálási programot, melynek célja az EE/DRSP-tartalmú kombinált orális fogamzásgátlók biztonságos használatának biztosítása és a nem engedélyezett indikációkban való alkalmazás korlátozása a kérvényezett javallat engedélyezését követően.

A javasolt oktatási program részletes tartalmáról a forgalomba hozatali engedély jogosultja a kombinált javallat engedélyezése után egyeztet az illetékes nemzeti hatóságokkal. Az egészségügyi szolgáltatókat célzó általános eszközök (pl. előadások, konferenciák, szimpóziumok) oktatási eszközként javasoltak a gyógyszer felíró orvosok számára. Ezek az eszközök kiemelik az EE/DRSP célpopulációban való használatának előnyeit és kockázatait, óvnak a nem engedélyezett indikációkban való alkalmazástól, és hogy ki kell hangsúlyozni a beteg számára, hogy a közepes fokú acné EE/DRSP segítségével végzett kezelése azokra a betegekre korlátozódik, akiknek valóban szükségük van hormonális fogamzásgátlásra.

Továbbá az oktatási program hatásosságának követése és az EE/DRSP-tartalmú orális fogamzásgátlók európai felírási gyakorlata következményes monitorozásának céljából a forgalomba hozatali engedély jogosultja két gyógyszerhasználati vizsgálatot javasolt. A forgalomba hozatali engedély jogosultja elkötelezte magát az oktatási program további javítása és kiterjesztése mellett is, amennyiben a két gyógyszerhasználati vizsgálatban a fogamzásgátlást nem igénylő nők körében a közepesen súlyos acné kezelése meghaladja a 10%-ot.

Az CHMP úgy vélte, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt kockázatminimalizálási intézkedések nem elégségesek az EE/DRSP biztonságos és hatásos alkalmazásának biztosításához az adott alkalmazott klinikai szituációban. A gyógyszerfelírási útmutató várhatóan csekély hatást gyakorol majd a termékinformációban foglaltak betartására.

Általános előny–kockázat értékelés

A fogamzóképes korú nők közepes fokú acné vulgarisának kezelésére alkalmazott EE/DRSP általános hatásosságát két placebokontrollos vizsgálatban (A25083 és A25152) igazolták. Az EE/DRSP kezelés mind a négy elsődleges biztonságossági paraméterben (gyulladásos elváltozások, nem gyulladásos elváltozások, az elváltozások összes száma és az ISGA-skála szerinti „tisztá” vagy „majdnem tiszta” értékelést kapó nők) statisztikailag szignifikáns válaszokat eredményezett a placebohoz képest. Az elváltozások összes számának csökkentésében megfigyelt átlagos különbség 16% volt az EE/DRSP és a placebo között.

Az EE/DRSP biztonságossági profilja orális fogamzásgátlóként való használatának köszönhetően ismert. Az EE/DRSP-kezelés vénás thromboemboliás események (VTE) és emlőrák kockázatával jár. Ebben a tekintetben a Farmakovigilancia Munkacsoport által 2012 januárjában befejezett legfrissebb felülvizsgálat megerősítette, hogy a DRSP-tartalmú orális fogamzásgátlókhoz nagyobb VTE kockázat társul, mint a levonorgesztreln-tartalmú orális fogamzásgátlókhoz, és hogy a kockázat hasonló lehet a dezogesztreln/gesztodén tartalmú orális fogamzásgátlókéhoz. Ez fontos tényező az orális fogamzásgátló felírásakor, és kizárhatja, hogy az EE/DRSP-tartalmú kombinált orális fogamzásgátlók első számú opcióként jöhessenek számba a klinikai gyakorlatban.

Az emlőrák kockázatával kapcsolatban a publikált adatok azt mutatták, hogy az orális fogamzásgátlók jelenlegi használatának relatív kockázata (RR) 1,24 (95%-os konfidencia-intervallum: 1,15–1,33).

Továbbá az orális fogamzásgátlók használatát 20 éves koruk előtt kezdő nőknél az emlőrák kockázata nagyobb volt, mint a később kezdőké: RR = 1,22 (95%-os konfidencia-intervallum: 1,17–1,26; *Lancet* 1996).

Összességében az EE/DRSP-tartalmú orális fogamzásgátlók biztonságossági profilja ismert, és ritka, súlyos mellékhatásokkal (vagyis VTE és emlőrák) hozható összefüggésbe. A VTE kockázat az EE/DRSP-tartalmú orális fogamzásgátlók esetében nagyobb, mint a többi kombinált orális fogamzásgátló esetében.

A fentieket, valamint azt a tényt is figyelembe véve, hogy az acne előfordulása nagyon gyakori fiatal nőknél, a bizottság abbéli aggodalmának adott hangot, hogy a beteg által használt EE/DRSP eredményeképpen észlelt kedvező hatás csökkentené a motivációt, hogy abbahagyja a gyógyszer szedését, ha nincs többé szüksége a fogamzásgátlásra, és ennek következtében nem lenne biztosítható, hogy a gyógyszerkészítmény használata kizárólag orális fogamzásgátlást igénylő nők közepesen súlyos acne vulgarisának kezelésére terjedjen ki. Ez aggodalomra ad okot, mivel a drospirenontartalmú orális fogamzásgátlók használatával járó vénás thromboembolia kockázat (megközelítőleg 2-szer) magasabb, mint a levonorgesztrel-tartalmú orális fogamzásgátlók használatával járó kockázat.

A CHMP fontolóra vette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt kockázatminimalizálási intézkedéseket, melyek célja az EE/DRSP-tartalmú kombinált orális fogamzásgátlók biztonságos használatának biztosítása és a nem engedélyezett indikációkban való alkalmazás korlátozása a kérvényezett javallat engedélyezését követően, nevezetesen az intézkedések hatásosságának monitorozására javasolt oktatási programot és a gyógyszerhasználati vizsgálatokat. Ezeket a CHMP nem találta elégségesnek az EE/DRSP biztonságos és hatásos alkalmazásának biztosításához az adott klinikai szituációban. A gyógyszerfelírási útmutató várhatóan csekély hatást gyakorol majd a termékinformációban foglaltak betartására.

Ezért a CHMP nem találta reálisnak vagy kellőképpen hatásosnak a javasolt kockázatminimalizálási programot a kezelés időtartamának csökkentésében. Továbbá a gyógyszer felírásakor jelen kell lenni mind az acnekezelés, mind az orális fogamzásgátlás iránti igénynek. A felíró orvos köteles meggyőződni az acnekezelés szükségességéről a felírási időszak kezdetén. A forgalomba hozatali engedély jogosultja nem bizonyította meggyőzően, hogyan biztosítható ez kezelés közben. Továbbá a forgalomba hozatali engedély jogosultja nem bizonyította, hogy a betegek másfajta acnekezelésre állnak át, ha már nincs szükségük orális fogamzásgátlásra. Ezért továbbra is aggodalomra ad okot a hosszú ideig tartó szükségtelen EE/DRSP expozíció a kizárólag az acnejavallatra adott kezelés esetében, valamint hogy a kockázatminimalizálás érdekében javasolt tevékenységek nem elégségesek annak biztosításához, hogy az acnejavallatban alkalmazott EE/DRSP-t kizárólag orális fogamzásgátlást igénylő nők használják.

A fentiek alapján a bizottság arra a véleményre jutott, hogy a javallatokhoz adott acne vulgaris kezelés megnövelheti az EE/DRSP szükségtelen használatát a biztonságosabb kombinált orális fogamzásgátlókhoz képest, és hogy a kérelmező nem azonosította azokat a kockázatminimalizálási intézkedéseket, amelyek biztosítanák az elfogadható kockázati szintet ebben a klinikai szituációban.

Ezért a CHMP azt a következtetést vonta le, hogy módosítás iránti kérelem nem felel meg az engedélyezési követelményeknek, és az I. mellékletben megjelölt valamennyi gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélyében található feltételek módosítása iránti kérelem elutasítását javasolja.

Az elutasítás indoklása

Mivel

- A bizottság megfontolta az Olaszország és Svédország által a 1084/2003/EK sz. bizottsági rendelet 6(12) cikkelye szerint az Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 és társult nevek tárgyában indított betérjesztést. A fenti tagállamok úgy találták, hogy a módosítási kérvény engedélyezése súlyos közegészségügyi kockázatot jelentene, mivel az Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 előny-kockázat profilját a javasolt indikációban elfogadhatatlannak tartották az alábbiak miatt:
 - a) A DRSP-tartalmú kombinált orális fogamzásgátlók ismert vénás thromboemboliás esemény (VTE) kockázata meghaladja a levonorgesztrel-tartalmú (LNG) kombinált orális fogamzásgátlókét;
 - b) A készítményt olyan nők is használhatják, akik nem tartoznak a célpopulációba.
- A bizottság figyelembe vette a benyújtott hatásossági és biztonsági adatokat.
- A bizottság kiemelte, hogy a fogamzóképes korú nők közepes fokú acne vulgarisának kezelésére alkalmazott EE/DRSP általános hatásosságát két placebokontrollos vizsgálatban igazolták. A CHMP elismerte az elváltozások összes számának csökkentésében mért hatásosságot.
- A bizottság figyelembe vette az EE/DRSP ismert biztonságossági profilját, különösképpen a többi elérhető orális fogamzásgátlóhoz képest nagyobb VTE kockázatot.
- A bizottság hitelesnek találta a tagállamok aggodalmait azzal kapcsolatban, hogy a közepesen súlyos acne EE/DRSP segítségével végzett kezelése olyan esetekben is folytatódhat, amikor már nincs szükség fogamzásgátlásra, mely esetben a ritka, de súlyos nemkívánatos eseményeket és a korlátozott klinikai előnyöket mérlegelve az előny-kockázat egyensúly nem elfogadható. A bizottság figyelembe vette, hogy a javasolt kockázatminimalizálási intézkedések nem biztosítanak, hogy a készítmény használata közepesen súlyos acne kezelésére korlátozódjon kizárólag orális fogamzásgátlást igénylő nőkben, és nem azonosított egyéb kockázatminimalizálási intézkedéseket, amelyek csökkentenék a kockázatot. Ezért a bizottság azt a következtetést vonta le, hogy a módosítási kérvényt el kell utasítani. A CHMP kiemelte, hogy más lehetőségek is rendelkezésre állnak az acne kezelésére.

Ennek megfelelően a CHMP a 2001/83/EK tanácsi irányelv 29(4) cikkelye szerint azt a következtetést vonta le, hogy a módosítási kérelem nem felel meg az engedélyezési követelményeknek, és az Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 és társult nevek (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélyében található feltételek módosítása iránti kérelem elutasítását javasolja.