

## **Allegato II**

**Conclusioni scientifiche e motivi per il rifiuto presentati dall'Agenzia europea per i medicinali**

## Conclusioni scientifiche

### Riassunto generale della valutazione scientifica di etinilestradiolo-drospirenone 24+4 e denominazioni associate (vedere allegato I)

Etinilestradiolo-drospirenone 24+4 è un contraccettivo orale combinato (COC) e contiene etinilestradiolo 20 µg e il progestinico drospirenone 3 mg (EE/DRSP).

Il 26 gennaio 2009, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (Marketing Authorisation Holder, MAH), Bayer B.V., ha presentato una variazione di tipo II attraverso la procedura di mutuo riconoscimento per etinilestradiolo-drospirenone 24+4 e denominazioni associate (NL/H/1269, 1270/01/II/006) al fine di richiedere un'estensione dell'indicazione in modo da includere:

*"Contraccezione orale per donne con acne vulgaris moderata. Questo trattamento non esenta le pazienti da specifico trattamento dell'acne, se necessario",*

nella sezione 4.1 "Indicazione terapeutiche" del riassunto delle caratteristiche del prodotto (Summary of Product Characteristics, SmPC).

I risultati sull'efficacia nel trattamento dell'acne moderata derivano da due studi controllati con placebo che sono inclusi nella sezione 5.1 "Proprietà farmacodinamiche" del SmPC.

Il 28 giugno 2011 e il 29 giugno 2011 rispettivamente, Italia e Svezia hanno avviato una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 12, del regolamento CE n. 1084/2003 della Commissione. Al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) è stato richiesto di dare un parere sull'eventualità che il profilo complessivo dei rischi-benefici di etinilestradiolo-drospirenone 24+4 nell'indicazione proposta fosse considerato accettabile, particolarmente alla luce del maggiore rischio di eventi tromboembolici venosi (VTE) per COC-DRSP in confronto a COC-levonorgestrel (LNG). Il CHMP ha avviato la procedura a luglio 2011.

Con la presentazione delle risposte all'elenco di domande del CHMP, il MAH ha modificato la richiesta per l'indicazione, cambiando l'indicazione come segue:

*"Trattamento dell'acne vulgaris moderata solo in donne che richiedono contraccezione orale".*

Il CHMP ha esaminato tutti i dati disponibili alla luce della seconda dicitura dell'indicazione richiesta.

### Efficacia

L'acne è un disturbo cutaneo dei follicoli sebacei che si presenta con lesioni *infiammate* (cioè papule, pustole o noduli) o *non infiammate* (cioè comedoni aperti o chiusi).

All'interno dei follicoli piliferi infettati dall'acne si verificano almeno quattro eventi pato-fisiologici: i) stimolazione androgeno-mediata dell'attività della ghiandola sebacea, ii) cheratinizzazione anomala che porta a ostruzione del follicolo (formazione di comedoni), iii) proliferazione del batterio *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) all'interno del follicolo, iv) infiammazione.

L'acne interessa oltre il 50% degli adolescenti ma di frequente continua in età adulta. L'età media di coloro che si presentano per il trattamento è 24 anni. Il 10% delle visite per il trattamento avviene quando i pazienti hanno un'età compresa tra i 35 e i 44 anni. I condizionamenti sociali, psicologici ed emozionali che possono derivare dall'acne sono simili a quelli associati a epilessia, asma, diabete e artrite. Le cicatrici possono portare a problemi di autostima che durano tutta la vita.

La classificazione della gravità dell'acne va da lieve, moderata, moderatamente grave a grave, a seconda della presenza delle lesioni.

A supporto di questa indicazione sono stati condotti due studi multicentrici, in doppio cieco, randomizzati, controllati con placebo (A25083 e A25152) per valutare l'efficacia e la sicurezza di EE/DRSP in donne con acne vulgaris moderata.

La valutazione complessiva dell'efficacia di EE/DRSP come trattamento dell'acne vulgaris moderata nelle donne in età fertile osservata nel corso degli studi A25083 e A25152 mostra risposte statisticamente significative al trattamento con EE/DRSP rispetto al placebo in tutte le quattro variabili primarie di efficacia (lesione infiammatoria, lesione non infiammatoria, conta totale delle lesioni e donne con un punteggio 'chiaro' o 'quasi chiaro' sulla scala ISGA) e nella maggior parte delle variabili secondarie dell'efficacia (papule, pustole, comedoni chiusi e aperti). La popolazione inclusa negli studi è considerata rappresentativa delle rispettive popolazioni target per il trattamento dell'acne vulgaris moderata.

Dopo sei mesi di trattamento, in confronto al placebo, EE/DRSP ha mostrato una riduzione statisticamente e clinicamente significativa del 15,6% (49,3% contro 33,7%) nelle lesioni infiammatorie, del 18,5% (40,6% contro 22,1%) nelle lesioni non infiammatorie e del 16,5% (44,6% contro 28,1%) nella conta totale delle lesioni. Inoltre, una percentuale maggiore di soggetti, 11,8% (18,6% contro 6,8%), ha mostrato un punteggio 'chiaro' o 'quasi chiaro' sulla scala Investigator's Static Global Assessment (ISGA). Come già detto, questi risultati trovano riscontro nella sezione sulle proprietà farmacodinamiche delle informazioni sul prodotto per COC-EE/DRSP.

## **Sicurezza**

Il profilo di sicurezza di COC - EE/DRSP nell'indicazione approvata è ben noto. I rischi più gravi associati con tale trattamento sono eventi tromboembolici venosi (VTE) e tumore al seno.

### *Eventi tromboembolici venosi (VTE)*

Per quanto riguarda il rischio di VTE associato con COC-EE/DRSP, lo studio EURAS (studio europeo) non ha potuto escludere una piccola differenza tra drospirenone e altri contraccettivi orali combinati. L'entità di questo rischio relativo è simile a quella riscontrata in precedenti studi su contraccettivi orali con desogestrel/gestodene in confronto con CO-LNG. Ciò è stato confermato da studi caso-controllo che hanno mostrato risultati coerenti con un rischio da 2 a 3 volte maggiore per CO contenenti drospirenone rispetto a quelli contenenti LNG.

L'esame più recente da parte del gruppo di lavoro sulla farmacovigilanza (Pharmacovigilance Working Party, PhVWP), concluso a gennaio 2012, ha confermato che CO contenenti DRSP sono associati con un rischio maggiore di VTE rispetto ai COC contenenti levonorgestrel e che il rischio può essere simile a quello dei COC contenenti desogestrel/gestodene.

Questo è un fattore importante da tenere in considerazione quando si sceglie un contraccettivo orale, e potrebbe impedire a COC-EE/DRSP di essere considerati come prima scelta per la contraccezione nella pratica clinica.

### *Tumore al seno*

Per quanto riguarda il rischio di tumore al seno, la meta-analisi più grande a tutt'oggi, che ha incluso 53 297 donne con tumore al seno e 100 239 controlli, ha dimostrato che l'uso corrente di COC era associato con un rischio relativo (RR) pari a 1,24 (1,15-1,33 intervallo di confidenza 95%). Inoltre, quando i dati sono stati analizzati per età al primo utilizzo, è emerso che le donne che avevano iniziato a usare CO prima dei 20 anni di età avevano un rischio di tumore al seno più alto rispetto a quelle che avevano iniziato più tardi RR = 1,22 (1,17-1,26 intervallo di confidenza 95%; *Lancet* 1996).

Nel complesso, il profilo di sicurezza dei contraccettivi orali EE/DRSP è noto dal suo utilizzo come contraccezione orale ed è associato con rari ma gravi eventi avversi (cioè VTE e tumore al seno). Il

rischio associato a VTE è maggiore per i contraccettivi orali EE/DRSP in confronto ad altri contraccettivi orali combinati.

### **Misure di minimizzazione dei rischi**

Il MAH ha presentato un programma di minimizzazione dei rischi per garantire l'utilizzo sicuro di COC EE/DRSP e per limitare il possibile uso off-label dopo l'autorizzazione dell'indicazione richiesta.

Il contenuto specifico del programma formativo proposto doveva essere accettato dall'autorità nazionale competente dopo l'autorizzazione dell'indicazione combinata. Sono stati proposti strumenti generali (per es. seminari, conferenze, simposi) rivolti ai professionisti del settore sanitario come materiale formativo per i medici prescrittori, al fine di sottolineare il rapporto rischi-benefici dell'uso di EE/DRSP nella popolazione target e scoraggiare l'utilizzo off-label, nonché al fine di chiarire alle pazienti che il trattamento dell'acne moderata con EE/DRSP è limitato a casi in cui c'è un effettivo bisogno di contraccettazione ormonale.

Inoltre, anche per monitorare l'efficacia del programma formativo con il conseguente monitoraggio delle pratiche di prescrizione dei COC-EE/DRSP in Europa, sono stati proposti due studi sull'utilizzo della sostanza. Il MAH si è impegnato altresì a migliorare ed espandere ulteriormente il programma formativo nel caso in cui il tasso di prescrizione per il trattamento dell'acne moderata nelle donne che non richiedevano contraccettazione fosse risultato superiore al 10% in entrambi gli studi sull'utilizzo della sostanza.

Il CHMP ha considerato le misure proposte dal MAH per la minimizzazione dei rischi non sufficienti a garantire l'utilizzo sicuro ed efficace di EE/DRSP nella specifica situazione clinica per cui era stata fatta richiesta. Si ritiene che la guida alla prescrizione abbia scarso impatto sull'aderenza a e sulla conformità con le informazioni sul prodotto.

### **Valutazione benefici-rischi**

L'efficacia complessiva di EE/DRSP come trattamento dell'acne vulgaris moderata nelle donne in età fertile è stata dimostrata nei due studi controllati con placebo A25083 e A25152. Risposte statisticamente significative al trattamento con EE/DRSP rispetto al placebo sono state riscontrate in tutte e quattro le variabili primarie di efficacia (lesione infiammatoria, lesione non infiammatoria e conta totale delle lesioni e in donne con un punteggio 'chiaro' o 'quasi chiaro' sulla scala ISGA). La differenza media osservata nella riduzione della conta totale delle lesioni è del 16% tra EE/DRSP e placebo.

Il profilo di sicurezza di EE/DRSP è noto dal suo utilizzo come contraccettazione orale. Il trattamento con EE/DRSP è associato al rischio di eventi tromboembolici venosi (VTE) e tumore al seno. A tale proposito, un esame recente condotto a gennaio 2012 dal gruppo di lavoro sulla farmacovigilanza ha confermato che CO contenenti DRSP sono associati con un rischio maggiore di VTE rispetto ai CO contenenti levonorgestrel e che il rischio può essere simile a quello dei CO contenenti desogestrel/gestodene. Questo è un fattore importante quando si prescrive un contraccettivo orale e potrebbe impedire a COC-EE/DRSP di essere considerati come prima scelta per la contraccettazione nella pratica clinica.

Per quanto riguarda il tumore al seno, i dati pubblicati hanno dimostrato che l'uso corrente di COC era associato con un rischio relativo (RR) dell'1,24 (1,15-1,33 intervallo di confidenza 95%). Inoltre, le donne che avevano iniziato a usare CO prima dei 20 anni di età avevano un rischio di tumore al seno più alto rispetto a quelle che avevano iniziato più tardi RR = 1,22 (1,17-1,26 intervallo di confidenza 95 %; *Lancet* 1996).

Nel complesso, il profilo di sicurezza dei contraccettivi EE/DRSP è noto ed è associato con gravi eventi avversi (cioè VTE e cancro al seno). Il rischio connesso a VTE è maggiore per i contraccettivi orali EE/DRSP in confronto ad altri contraccettivi orali combinati.

Prendendo in considerazione tutto quanto suddetto e il fatto che l'acne è una condizione molto comune nelle giovani donne, il comitato ha sollevato timori che un effetto benefico notato dalla paziente derivato dall'uso di EE/DRSP ridurrebbe la motivazione a interrompere l'assunzione quando cessa la necessità di contraccezione, per cui non sarebbe possibile garantire che l'uso del prodotto medicinale si limiti al trattamento dell'acne vulgaris moderata solo in donne che richiedono contraccezione orale. Ciò è preoccupante, poiché il rischio di tromboembolismo venoso per CO contenenti drospirenone è più alto (circa 2 volte) di quello per CO contenenti levonorgestrel.

Il CHMP ha tenuto presente che il MAH aveva proposto un programma di minimizzazione dei rischi per garantire l'utilizzo sicuro di COC EE/DRSP e per limitare il possibile uso off-label dopo l'autorizzazione della indicazione richiesta, cioè il programma formativo e gli studi sull'utilizzo della sostanza proposti per monitorare l'efficacia delle misure. Questi sono stati considerati insufficienti a garantire l'uso sicuro ed efficace di EE/DRSP nella specifica situazione clinica. Si ritiene che la guida alla prescrizione abbia uno scarso impatto sull'aderenza a e sulla conformità con le informazioni sul prodotto.

La probabilità di limitare la durata del trattamento attraverso il programma di minimizzazione dei rischi proposto non è quindi considerata realistica né sufficientemente efficace. Inoltre, al momento della prescrizione esisterà il doppio bisogno di trattamento dell'acne mentre la paziente ha anche bisogno di contraccezione orale. Di fatto, il medico prescrittore verificherà il bisogno di un trattamento per l'acne all'inizio del periodo di prescrizione. Il MAH non ha dimostrato in modo convincente come ciò possa essere garantito durante il trattamento. Inoltre, il MAH non è stato in grado di dimostrare che, una volta cessato il bisogno di contraccezione orale, le pazienti saranno fatte passare ad altri trattamenti per l'acne. Resta quindi il timore della possibilità di un'esposizione immotivata a EE/DRSP per periodi prolungati solo per l'indicazione per l'acne. Inoltre, le attività proposte per la minimizzazione dei rischi potrebbero essere insufficienti a garantire l'uso di EE/DRSP per il trattamento dell'acne solo da parte di donne che richiedono contraccezione orale.

Sulla base di quanto suddetto il comitato è del parere che l'inclusione del trattamento dell'acne vulgaris nelle indicazioni potrebbe aumentare l'uso immotivato di EE/DRSP rispetto a quello di un contraccettivo orale combinato più sicuro e che non è stato possibile identificare le misure di minimizzazione che potrebbero garantire un accettabile livello di rischio in questa situazione clinica.

Il CHMP conclude quindi che la richiesta di variazione non soddisfa i criteri per l'autorizzazione e raccomanda il rifiuto della variazione ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per tutti i prodotti medicinali a cui si fa riferimento nell'allegato I.

### **Motivi per il rifiuto**

Considerando che

- il comitato ha esaminato la procedura ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 12, del regolamento CE n. 1084/2003 della Commissione per etinilestradiolo-drospirenone 24+4 e denominazioni associate avviata da Italia e Svezia. Questi Stati membri hanno ritenuto che l'approvazione della variazione comporti un grave rischio per la salute pubblica sulla base del fatto che il profilo rischi-benefici complessivo di etinilestradiolo-drospirenone 24+4 nell'indicazione proposta non è stato considerato accettabile per:
  - a) il più alto rischio noto di eventi tromboembolici venosi (VTE) per COC-DRSP in confronto con COC levonorgestrel (LNG);

- b) l'uso potenziale del prodotto in donne non comprese nella popolazione target;
- il comitato ha considerato tutti i dati disponibili presentati sulla sicurezza e l'efficacia;
  - il comitato ha osservato che l'efficacia complessiva di EE/DRSP come trattamento dell'acne vulgaris moderata nelle donne in età fertile è stata dimostrata nei due studi controllati con placebo. Il CHMP ha riconosciuto l'efficacia nella riduzione della conta totale delle lesioni;
  - il comitato ha esaminato il profilo di sicurezza noto di EE/DRSP, in particolare il maggiore rischio associato a VTE in confronto ad altri CO disponibili.
  - il comitato ha ritenuto giustificati i timori sollevati dagli Stati membri riguardo alla continuazione dell'uso di EE/DRSP nel trattamento dell'acne moderata quando non è più necessaria la contraccezione, per cui il rapporto rischi/benefici non è accettabile considerando il rischio di rari ma gravi eventi avversi rispetto ai limitati benefici clinici. Il comitato ha ritenuto che le misure di minimizzazione dei rischi proposte non garantirebbero che l'uso del prodotto fosse limitato al trattamento dell'acne moderata solo in donne che richiedono contraccezione orale e non è stato in grado di identificare altre misure di minimizzazione dei rischi che avrebbero ridotto tale rischio. Il comitato è pertanto giunto alla conclusione che la richiesta di variazione debba essere rifiutata. Il comitato ha osservato che sono disponibili altre opzioni di trattamento per il trattamento della sola acne;

di conseguenza il comitato ha concluso ai sensi dell'articolo 32, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE che la richiesta di variazione non soddisfa i criteri per l'autorizzazione e raccomanda il rifiuto della variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per etinilestradiolo-drospirenone 24+4 e denominazioni associate (vedere allegato I).