

## **Anness II**

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal rifjut ippreżentati mill-Aġenzija  
Ewropea għall-Mediċini**

## Konkluzjonijiet xjentifiċi

### Sommarju globali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 u ismijiet assoċjati (ara Anness I)

Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 huwa kontraċettiv orali kkombinat (combined oral contraceptive - COC) u fih 20 µg ethinylestradiol u 3 mg proġestogen drospirenone (EE/DRSP).

Fis-26 ta' Jannar 2009, Sid l-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH), Bayer B.V. ipprezenta varjazzjoni tat-tip II permezz ta' proċedura ta' rikonossiment reċiproku għal Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 u ismijiet assoċjati (NL/H/1269, 1270/01/II/006), sabiex jitlob estensjoni tal-indikazzjoni b'mod li tkun tinkludi:

*"Kontraċezzjoni orali għal nisa b'akne vulgaris moderata. Din il-kura ma tezentax lill-pazjenti minn trattament speċifiku għall-akne jekk ikun meħtieġ."*

fis-sezzjoni 4.1 "Indikazzjonijiet terapewtiċi" tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC).

Ir-riżultati tal-effikaċġa fil-kura tal-akne moderata ġejjin minn żewġ studji kkontrollati bi placebo li huma inkluzi fis-sezzjoni 5.1 "Dejta Farmakodinamika" tal-SmPC.

Fit-28 ta' Ġunju 2011 u fid-29 ta' Ġunju 2011 l-Italja u l-Isvezja rispettivament, bdew referenza taħt l-Artikolu 6(12) tar-Regolament tal-Kummissjoni KE Nru 1084/2003. Is-CHMP intalab jagħti l-opinjoni tiegħu dwar jekk il-profil ġenerali tar-riskji u l-benefiċċji għal Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 fl-indikazzjoni proposta kienx jitqies aċċettabbli, b'mod partikolari meta huwa magħruf ir-riskju akbar ta' effetti tromboemoliċi fil-vini (venous thromboembolic events - VTE) għal kontraċettivi orali kkombinati li fihom DRSP meta mqabbla ma' kontraċettivi orali kkombinati li fihom levonorgestrel (LNG), u beda l-proċedura f'Lulju 2011.

Flimkien mas-sottomissjoni tat-twegħibiet għal-lista ta' mistoqsijiet tas-CHMP, il-MAH bidel it-talba rigward l-indikazzjoni u reġa' lura għall-indikazzjoni kif ġej:

*"Kura ta' akne vulgaris moderata għal dawk in-nisa biss li qegħdin ifittxu kontraċezzjoni orali".*

Is-CHMP ikkunsidra d-dejta kollha disponibbli fid-dawl tal-aħħar kliem għall-indikazzjoni li għaliha tressqet l-applikazzjoni.

## Effikaċġa

L-akne hija disturb fil-ġilda tal-follikoli sebaċċji li timmanifesta ruħha b'feriti li jkunu kemm *infjammati* (jigifieri papuli, infafet u noduli) kif ukoll *mhux infjammati* (jigifieri comedones miftuħa jew magħluqa).

Mill-inqas iseħħu erba' effetti patofizjoloġiċi fil-follikuli tax-xagħar infettati bl-akne: i) stimolazzjoni medjata mill-androġeni ta' attività tal-glandoli sebaċċji, ii) keratinizzazzjoni anormali li twassal għall-imblukkar follikulari (l-iffurmar ta' comedo), iii) tixrid tal-batterju *Propriani-bacterium acnes* (*P. acnes*) fil-follikulu, iv) infjammazzjoni.

L-akne taffettwa aktar minn 50% taż-żgħażaġħ iżda spiss tkompli fl-età adulta. L-età medja ta' dawk li jfittxu kura hija 24 sena, b'10% tal-viżti għall-kura jseħħu meta l-pazjenti jkollhom bejn 35 u 44 sena. Il-ħsara soċjali, psikoloġika u emozzjonali li tista' toħloq l-akne ġiet irrappurtata li hija simili għal dik assoċjata mal-epilessija, l-ażżma, id-dijabete u l-artrite. Iċ-ċikatriċi jistgħu jwasslu għal problemi ta' stima personali tul il-ħajja.

Il-klassifikazzjoni tas-severità tal-akne tvarja minn ħafifa, moderata, moderatament severa għal severa skont kemm ikun hemm feriti preżenti.

B'appoġġ għal din l-indikazzjoni, saru żewġ studji fortuwiti (A25083 u A25152), ikkontrollati bi placebo, mingħajr l-għarfien taż-żewġ naħat f'diversi ċentri sabiex tiġi evalwata l-effikaċja u s-sigurtà ta' EE/DRSP f'nisa b'akne vulgaris moderata.

L-evalwazzjoni globali tal-effikaċja ta' EE/DRSP bħala kura għall-akne vulgaris moderata f'nisa ta' età riproduttiva osservata waqt l-istudji A25083 u A25152 turi reazzjonijiet statistikament sinifikanti għall-kura b'EE/DRSP meta mqabbel mal-placebo f'kull wieħed mill-erba' varjabbli ewlenin tal-effikaċja (feriti infjammati, feriti mhux infjammati, u għadd totali ta' feriti, u nisa bi grad ta' 'hielsa' jew 'kważi hielsa' fuq l-iskala ISGA) u fil-parti l-kbira tal-vajrabbli sekondarji tal-effikaċja (papuli, infafet, comedones magħluqin u miftuħin). Il-popolazzjoni involuta f'dawn l-istudji hija kkunsidrata li tirrappreżenta lill-popolazzjoni fil-mira rispettiva għall-kura ta' akne vulgaris moderata.

Wara sitt xhur ta' kura, meta mqabbel mal-placebo, EE/DRSP wera tnaqqis statistikament u klinikament sinifikanti ta' 15.6% (49.3% kontra 33.7%) fil-feriti infjammati, 18.5% (40.6% kontra 22.1%) fil-feriti mhux infjammati, u 16.5% (44.6% kontra 28.1%) fl-għadd totali ta' feriti. Barra minn hekk, perċentwal oġġla ta' suġġetti, 11.8% (18.6% kontra 6.8%), kellhom grad ta' 'hielsa' jew 'kważi hielsa' fuq l-iskala tal-Valutazzjoni Globali Statika tal-Investigatur (ISGA). Kif intqal hawn fuq, dawn ir-riżultati huma riflessi fis-sezzjoni tad-dejta farmakodinamika tal-informazzjoni dwar il-prodott għal kontraċettivi orali kkombinati li fihom EE/DRSP.

## **Sigurtà**

Il-profil ta' sigurtà ta' kontraċettivi orali kkombinati li fihom EE/DRSP fl-indikazzjoni approvata huwa magħruf sew. L-aktar riskji serji assoċjati mal-kura tagħha huma effetti tromboemboliċi fil-vini (VTEs) u kanċer tas-sider:

### *Effetti Tromboemboliċi fil-vini (VTEs)*

Rigward ir-riskju ta' VTE assoċjat ma' kontraċettivi orali kkombinati li fihom EE/DRSP, l-istudju EURAS (studju mmexxi mill-Ewropa) ma setax jeskludi differenza żgħira fir-riskju ta' VTE bejn drospironone u kontraċettivi orali ikkombinati oħrajn. Il-kobor ta' dan ir-riskju relattiv huwa simili għal dak li nstab fi studji preċedenti ta' kontraċettivi orali b'desogestrel/gestodene meta mqabbla ma' kontraċettivi orali li fihom LNG. Dan kien ikkorroborat minn studji kkontrollati minn każijiet li urew riżultati konsistenti b'riskju darbtejn sa tliet darbiet akbar għal kontraċettivi orali li fihom drospironone meta mqabbla ma' dawk li fihom LNG.

L-aktar analiżi reċenti mill-Grupp ta' Ffidma tal-Farmakovigilanza (PhVWP) li ntemmet f'Jannar 2012, ikkonfermat li l-kontraċettivi orali li fihom DRSP huma assoċjati ma' riskju akbar ta' VTE minn kontraċettivi orali kkombinati li fihom levonorgestrel u li r-riskju jista' jkun simili għal dak tal-kontraċettivi orali kkombinati li fihom desogestrel/gestodene.

Dan huwa fattur importanti li jeħtieġ li jiġi kkunsidrat meta wieħed jagħzel kontraċettiv orali u jista' jipprekludi li kontraċettivi orali kkombinati li fihom EE/DRSP jitqiesu bħala l-ewwel għażla ta' kontraċezzjoni, fil-prattika klinika.

### *Kanċer tas-sider*

Rigward ir-riskju ta' kanċer tas-sider, l-akbar meta-analiżi s'issa, li kienet tinkludi 53297 mara b'kanċer tas-sider u 100239 kontroll, uriet li l-użu attwali ta' kontraċettivi orali kkombinati kien assoċjat ma' riskju relattiv (RR) ta' 1.24 (95 % intervall ta' kunfidenza 1.15–1.33). Barra minn hekk, meta d-dejta kienet analizzata skont l-età li fiha ttieħed il-kontraċettiv għall-ewwel darba, in-nisa li bdew il-kontraċezzjoni orali qabel l-età ta' 20 sena kienu f'riskju akbar li jkollhom kanċer tas-sider minn dawk li bdewha aktar tard, RR = 1.22 (95 % intervall ta' kunfidenza 1.17–1.26; *Lancet* 1996).

Ingenerali, il-profil ta' sigurtà tal-kontraċettivi orali li fihom EE/DRSP huwa magħruf mill-użu tiegħu bħala kontraċezzjoni orali u assoċjat ma' effetti ħżiena rari iżda serji (jiġifieri VTE u kanċer tas-sider). Ir-riskju assoċjat ta' VTE huwa oġġla għall-kontraċettivi orali li fihom EE/DRSP meta mqabbla ma' kontraċettivi orali oħrajn ikkombinati.

### **Miżuri għall-Imminimizzar tar-Riskju**

Il-MAH ipprezenta programm għall-imminimizzar tar-riskju sabiex jassigura l-użu sigur ta' kontraċettivi orali kkombinati li fihom EE/DRSP u sabiex inaqqas il-possibbiltà tal-użu bla tikketta wara l-awtorizzazzjoni tal-indikazzjoni li għaliha saret l-applikazzjoni.

Il-kontenut speċifiku tal-programm edukattiv propost kellu jiġi miftiehem mal-awtoritajiet nazzjonali kompetenti wara l-awtorizzazzjoni tal-indikazzjoni kkombinata. Ġew proposti għodod ġenerali (eż. lekċers, konferenzi, simpożji) immirati għal dawk li jipprovdur l-kura tas-saħħa bħala materjal edukattiv għal dawk li jippreskrivu billi jenfasizzaw il-benefiċċji u r-riskji tal-użu ta' EE/DRSP fil-popolazzjoni fil-mira u jiskoraġġixxu l-użu mingħajr tikketta kif ukoll jishqu mal-pazjenti li l-kura tal-akne moderata b'EE/DRSP hija limitata għal pazjenti li verament jeħtieġu kontraċezzjoni ormonali.

Barra minn hekk, u sabiex tiġi sorveljata l-effettività tal-programm edukattiv bil-monitoraġġ konsegwenti tal-kliniċi fl-Ewropa li jippreskrivu kontraċettivi orali kkombinati li fihom EE/DRSP, ġew proposti żewġ studji dwar l-użu tal-medicina. Il-MAH intrabat li jkompli jtejjeb u jwessa' l-programm edukattiv jekk ir-rata ta' riċetti mediċi għall-kura tal-akne moderata f'nisa li ma jkunux qegħdin ifittxu kontraċettiv tirriżulta oġġla minn 10% fiż-żewġ studji dwar l-użu tal-medicina.

Is-CHMP ikkunsidra li l-miżuri proposti tal-MAH għall-imminimizzar tar-riskju ma kinux suffiċjenti sabiex jassiguraw l-użu sigur u effettiv ta' EE/DRSP fis-sitwazzjoni klinika speċifika li għaliha saret l-applikazzjoni. Il-gwida tar-riċetti mediċi m'hijiex mistennija li jkollha xi impatt kbir fuq ir-rispett u l-konformità mal-informazzjoni dwar il-prodott.

### **Valutazzjoni globali tar-rapport benefiċċju/riskju**

L-effikaċja globali ta' EE/DRSP bħala kura għall-akne vulgaris moderata f'nisa f'età riproduttiva ntweriet f'żewġ studji A25083 u A25152 ikkontrollati minn placebo. Dehru reazzjonijiet statistikament sinifikanti għall-kura b'EE/DRSP meta mqabbel mal-placebo f'kull wieħed mill-erba' varjabbli ewlenin tal-effikaċja (feriti infjammati, feriti mhux infjammati, u għadd totali ta' feriti, u nisa bi grad ta' 'ħielsa' jew 'kważi ħielsa' fuq l-iskala ISGA). Id-differenza medja osservata fit-tnaqqis totali tal-għadd ta' feriti hija ta' 16% bejn EE/DRSP u l-placebo.

Il-profil ta' sigurtà ta' EE/DRSP huwa magħruf mill-użu tiegħu bħala kontraċezzjoni orali. Il-kura b'EE/DRSP hija assoċjata ma' riskji ta' effetti tromboemboliċi fil-vini (VTE) u ta' kanċer tas-sider. F'dan ir-rigward, analiżi tas-sigurtà reċenti li saret f'Jannar 2012 mill-Grupp ta' Ħidma tal-Farmakoviġilanza, ikkonfermat li l-kontraċettivi orali li fihom DRSP huma assoċjati ma' riskju akbar ta' VTE mill-kontraċettivi orali li fihom levonorgestrel u li r-riskju jista' jkun simili għal dak tal-kontraċettivi orali li fihom desogestrel/gestodene. Dan huwa fattur importanti meta wieħed jippreskrivi kontraċettiv orali u jista' jipprekludi li kontraċettivi orali kkombinati li fihom EE/DRSP jitqiesu bħala l-ewwel għażla ta' kontraċezzjoni, fil-prattika klinika.

Rigward ir-riskju ta' kanċer tas-sider, id-dejta ppubblikata uriet li l-użu attwali ta' kontraċettivi orali ikkombinati huwa assoċjat ma' riskju relattiv (RR) ta' 1.24 (95 % intervall ta' kunfidenza 1.15–1.33). Barra minn hekk, in-nisa li bdew jużaw kontraċettiv orali qabel l-età ta' 20 kienu f'riskju akbar ta' kanċer tas-sider minn dawk li bdew aktar tard, RR = 1.22 (95 % intervall ta' kunfidenza 1.17–1.26; *Lancet* 1996).

Ingenerali, il-profil ta' sigurtà tal-kontraċettivi orali li fihom EE/DRSP huwa magħruf u assoċjat ma' effetti ħziena serji (jiġifieri VTE u kanċer tas-sider). Ir-riskju assoċjat ta' VTE huwa oġġa għall-kontraċettivi orali li fihom EE/DRSP meta mqabbla ma' kontraċettivi orali oħrajn ikkombinati.

Meta wieħed iqis dan kollu u l-fatt li l-akne hija kundizzjoni komuni ħafna f'nisa ta' età żgħira, il-Kumitat wera dubju dwar jekk l-effett benefiku nnutat minn pazjenta mill-użu ta' EE/DRSP inaqqasx il-motivazzjoni li tiegħa meta ma jkunx meħtieġ aktar u, għalhekk, ma jkunx possibbli li jiġi żgurat li l-użu tal-prodott mediċinali jkun limitat għall-kura ta' akne vulgaris moderata f'dawk in-nisa biss li jkunu jixtiequ kontraċezzjoni orali. Dan huwa ta' tħassib minħabba li r-riskju ta' tromboembolizmu fil-vini għall-kontraċettivi orali li fihom drospironone huwa akbar (madwar darbtejn) milli għall-kontraċettivi orali li fihom levonorgestrel.

Is-CHMP ikkunsidra l-miżuri proposti mill-MAH għall-imminimizzar tar-riskju sabiex jassigura l-użu sigur ta' kontraċettivi orali kkombinati li fihom EE/DRSP u sabiex jillimita l-użu mingħajr tikketta wara l-awtorizzazzjoni tal-indikazzjoni li għaliha saret l-applikazzjoni. Jiġifieri, il-programm edukattiv u l-istudji dwar l-użu tal-mediċina proposti għas-sorveljanza tal-effettività ta' dawn il-miżuri. Dawn ma tqisux suffiċjenti sabiex jassiguraw l-użu sigur u effettiv ta' EE/DRSP fis-sitwazzjoni klinika speċifika. Il-gwida tar-riċetti mediċi m'hijiex mistennija li jkollha xi impatt kbir fuq ir-rispett u l-konformità mal-informazzjoni dwar il-prodott.

Għalhekk, il-possibbiltà li jiġi llimitat it-tul ta' żmien tal-kura permezz tal-programm propost għall-imminimizzar tar-riskji mhux meqjus realistiku jew effettiv biżżejjed. Barra minn hekk, il-ħtieġa doppja ta' kura għall-akne waqt li l-pazjenta tkun teħtieġ ukoll kontraċezzjoni orali tkun teżisti meta tinkiteb ir-riċetta. Fil-fatt, min jikteb ir-riċetta medika ser jivverifika l-ħtieġa ta' kura għall-akne fil-bidu tal-perjodu ta' preskrizzjoni. Il-MAH ma weriex b'mod konvinċenti kif dan jista' jkun żgurat waqt il-kura. Barra minn hekk il-MAH naqas li juri li ladarba l-ħtieġa ta' kontraċezzjoni orali tispicċa, il-pazjenti jinqalbu għal kuri oħrajn għall-akne. Għalhekk, il-possibbiltà ta' espożizzjoni mingħajr bżonn għal EE/DRSP għal perjodi twal tibqa' ta' tħassib għall-indikazzjoni għall-akne biss u l-attivitajiet proposti għall-imminimizzar tar-riskju m'humiex suffiċjenti sabiex jiġi assigurat l-użu ta' EE/DRSP għall-indikazzjoni tal-akne minn dawk in-nisa biss li jkunu qegħdin ifittxu kontraċezzjoni orali.

Abbażi ta' an li ntqal, il-Kumitat huwa tal-opinjoni li l-inkluzjoni tal-kura tal-akne vulgaris fl-indikazzjoni tista' żżid għalxejn l-użu ta' EE/DRSP relattivament għal kontraċettiv orali kkombinat aktar sigur u li ma setgħux jinstabu miżuri ta' minimizzar li jistgħu jassiguraw livell ta' riskju aċċettabbli f'din is-sitwazzjoni klinika.

Għaldaqstant, is-CHMP jikkonkludi li l-applikazzjoni għall-varjazzjoni ma tissodisfax il-kriterji għall-awtorizzazzjoni u jirrakkomanda r-rifjut tal-varjazzjoni tat-termini tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq għall-prodott(i) mediċinali kollha msemmija fl-Anness I.

## **Raġunijiet għal rifjut**

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra l-proċedura taħt l-Artikolu 6(12) tar-Regolament tal-Kunsill (KE) Nru 1084/2003, għal Ethinylestradiol-Drospironone 24+4 u ismijiet assoċjati mibdiġja mill-Italja u mill-Isvezja. Dawn l-Istati Membri kkonkludaw li l-approvazzjoni tal-varjazzjoni hija riskju serju għas-saħħa pubblika fuq il-bażi li l-profil globali tar-rapport benefiċċju/riskju għal Ethinylestradiol-Drospironone 24+4 fl-indikazzjoni proposta ma kienx meqjus aċċettabbli minħabba:

a) ir-riskju akbar magħruf ta' effetti tromboembolici fil-vini (VTE) għall-kontraċettivi orali kkombinati li fihom DRSP meta mqabbla mal-kontraċettivi orali kkombinati li fihom levonorgestrel (LNG);

b) l-użu possibbli tal-prodott f'nisa li m'humiex inkluzi fil-popolazzjoni fil-mira.

- Il-Kumitat ikkunsidra d-dejta kollha disponibbli pprezentata mill-effikaċja u mis-sigurtà.
- Il-Kumitat innota li l-effikaċja globali ta' EE/DRSP bħala kura għall-akne vulgaris moderata f'nisa ta' età riproduttiva intweriet f'żewġ studji kkontrollati bi placebo. Is-CHMP irrikonossa l-effikaċja fit-tnaqqis globali tal-għadd ta' feriti.
- Il-Kumitat ikkunsidra l-profil ta' sigurtà magħruf ta' EE/DRSP b'mod partikolari r-riskju ogħla assoċjat ma' VTE meta mqabbel ma' kontraċettivi orali oħrajn disponibbli.
- Il-Kumitat sab mertu fit-tħassib imqajjem mill-Istati Membri rigward il-kontinwazzjoni tal-użu ta' EE/DRSP fil-kura ta' akne moderata meta l-kontraċezzjoni ma tibqax meħtieġa li għaliha l-bilanċ tar-rapport benefiċċju/riskju m'huwiex aċċettabbli meta wieħed iqis ir-riskju ta' effetti ħżiena rari iżda serji mqabbla mal-benefiċċji klinici limitati. Il-Kumitat ikkunsidra li l-miżuri proposti għall-imminimizzar tar-riskju ma jiżgurawx li l-użu tal-prodott ikun limitat għall-kura ta' akne moderata f'dawk in-nisa biss li jkunu qegħdin ifittxu kontraċezzjoni orali u ma seta' jidentifika l-ebda miżura oħra għall-imminimizzar tar-riskji li tista' tnaqqas dan ir-riskju. Għalhekk il-Kumtat ikkonkluda li l-applikazzjoni għall-varjazzjoni għandha tkun irrifjutata. Is-CHMP innota li hemm għażliet oħrajn ta' kura disponibbli għall-kura tal-akne biss.

Għaldaqstant, is-CHMP ikkonkluda f'konformità mal-Artikolu 32 (4) tad-Direttiva 2001/83/KE li l-applikazzjoni għall-varjazzjoni ma tissodisfax il-kriterji għall-awtorizzazzjoni u jirakkomanda r-rifjut tal-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq għal Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 u ismijiet assoċjati (ara Anness I).