

Bijlage II

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de weigering, opgesteld
door het Europees Geneesmiddelenbureau**

Wetenschappelijke conclusies

Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van ethinylestradiol-drospirenon 24+4 en verwante namen (zie bijlage I)

Ethinylestradiol-drospirenon 24+4 is een gecombineerd oraal anticonceptivum (COA) dat ethinylestradiol 20 µg en het progestageen drospirenon 3 mg (EE/DRSP) bevat.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen, Bayer B.V., diende op 26 januari 2009 een verzoek in voor een type II-wijziging voor ethinylestradiol-drospirenon 24+4 en verwante namen (NL/H/1269, 1270/01/II/006) via de procedure van wederzijdse erkenning, bestaande uit een uitbreiding van de indicatie met:

"Orale anticonceptie voor vrouwen met matig ernstige acne vulgaris. Deze behandeling houdt niet in dat patiënten indien nodig geen specifieke acne-behandeling hoeven te krijgen."

in rubriek 4.1 "Therapeutische indicaties" van de samenvatting van de productkenmerken (SPC).

De werkzaamheidsresultaten bij de behandeling van matig ernstige acne zijn afkomstig van twee placebogecontroleerde studies die in rubriek 5.1 "Farmacodynamische eigenschappen" van de samenvatting van de productkenmerken zijn opgenomen.

Op 28 juni 2011 en 29 juni 2011 zetten respectievelijk Italië en Zweden een verwijzing krachtens artikel 6, lid 12, van Verordening (EG) nr. 1084/2003 van de Commissie in gang. Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) werd verzocht te beoordelen of het algehele baten-risicoprofiel van ethinylestradiol-drospirenon 24+4 acceptabel is bij de voorgelegde indicatie, met name in het licht van het bekende grotere risico op veneuze trombo-embolie (VTE) voor DRSP-COA's in vergelijking met levonorgestrel(LNG)-COA's. De procedure startte in juli 2011.

Bij de indiening van de antwoorden op de vragen van het CHMP veranderde de houder van de handelsvergunning de aangevraagde indicatie en formuleerde die nu als volgt:

"Behandeling van matig ernstige acne vulgaris uitsluitend bij vrouwen die orale anticonceptie wensen".

Het CHMP bestudeerde alle beschikbare gegevens met het oog op de laatst ingediende bewoordingen van de indicatie.

Werkzaamheid

Acne is een huidaandoening van de talgfollikels, die zich presenteert met laesies die *ontstoken* (d.w.z. papels, pustels en noduli) of *niet ontstoken* (d.w.z. open of gesloten comedonen) zijn.

In door acne aangedane haarfollikels vinden minstens vier pathofysiologische gebeurtenissen plaats: i) door androgenen gemedieerde stimulatie van de activiteit van de talgklier, ii) abnormale keratinisatie waardoor follikelpluggen ontstaan (comedo-vorming), iii) proliferatie van de bacterie *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) in de follikel, iv) ontsteking.

Acne komt bij meer dan 50% van de tieners voor en blijft vaak tot in de volwassenheid bestaan. Bij het consult voor een behandeling is de gemiddelde leeftijd 24 jaar, terwijl 10% van de behandelingsconsulten plaatsvindt als patiënten tussen de 35 en 44 jaar oud zijn. De sociale, psychologische en emotionele problemen die door acne kunnen optreden zijn volgens de literatuur gelijk aan de problemen die met epilepsie, astma, diabetes en artritis verband houden. Littekenvorming kan tot levenslange problemen met betrekking tot het gevoel van eigenwaarde leiden.

Wat de ernst betreft wordt acne ingedeeld in licht, matig ernstig of ernstig, afhankelijk van de aanwezigheid van de laesies.

Ter ondersteuning van deze indicatie werden twee multicentrische, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies (A25083 en A25152) uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van EE/DRSP te beoordelen bij vrouwen met matig ernstige acne vulgaris.

De beoordeling van de algehele werkzaamheid van EE/DRSP als een behandeling voor matig ernstige acne vulgaris bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd liet in de studies A25083 en A25152 statistisch significante reacties op de behandeling met EE/DRSP zien ten opzichte van placebo voor alle vier primaire werkzaamheidsvariabelen (inflammatoire laesies, niet-inflammatoire laesies, totaal aantal laesies, en vrouwen met een "schone" of "vrijwel schone" score op de "Investigator's Static Global Assessment" (ISGA)-schaal) en het merendeel van de secundaire werkzaamheidsvariabelen (papels, pustels, gesloten en open comedonen). De populatie die aan de studies deelnam, wordt representatief geacht voor de groep waarvoor de behandeling van matig ernstige acne vulgaris is bedoeld.

Na een behandeling van zes maanden liet EE/DRSP in vergelijking met placebo een statistisch significante en klinisch relevante afname van 15,6% (49,3% versus 33,7%) van de inflammatoire laesies zien, van 18,5% (40,6% versus 22,1%) van de niet-inflammatoire laesies, en van 16,5% (44,6% versus 28,1%) van het totale aantal laesies. Daarnaast had een hoger percentage proefpersonen, 11,8% (18,6% versus 6,8%), een "schone" of "vrijwel schone" score op de ISGA-schaal. Zoals hierboven al opgemerkt worden deze resultaten weergegeven in de rubriek "Farmacodynamische eigenschappen" van de productinformatie voor EE/DRSP-COA's.

Veiligheid

Bij de goedgekeurde indicatie is het veiligheidsprofiel van EE/DRSP-COA's algemeen bekend. De ernstigste bijwerkingen die met de behandeling verband houden, zijn veneuze trombo-embolie (VTE) en borstkanker:

Veneuze trombo-embolie (VTE)

Met betrekking tot het VTE-risico dat met EE/DRSP-COA's is geassocieerd, kon in de EURAS-studie (een Europees geleide studie) niet worden uitgesloten dat er een klein verschil in VTE-risico bestaat tussen drospirenon en andere gecombineerde orale anticonceptiva. De grootte van dit relatieve risico komt overeen met het risico dat werd gezien in eerdere studies waarin orale anticonceptiva die desogestrel/gestodeen bevatten, werden vergeleken met orale anticonceptiva die levonorgestrel bevatten. Dit werd bevestigd door patiënt-controleonderzoek, waarin consistent een 2 tot 3 keer groter risico werd gezien voor orale anticonceptiva die drospirenon bevatten versus orale anticonceptiva die LNG bevatten.

De meest recente herbeoordeling van de Werkgroep Geneesmiddelenbewaking (PhVWP) die in januari 2012 werd afgerond, bevestigde dat orale anticonceptiva die DRSP bevatten met een hoger VTE-risico zijn geassocieerd dan gecombineerde orale anticonceptiva die LNG bevatten en dat het risico mogelijk gelijk is aan dat voor gecombineerde orale anticonceptiva die desogestrel/gestodeen bevatten.

Dit is een belangrijke factor die bij de keuze van een oraal anticonceptivum moet worden meegewogen en die EE/DRSP-COA's in de klinische praktijk mogelijk uitsluit als eerste optie voor een anticonceptivum.

Borstkanker

Wat het risico op borstkanker betreft, bleek uit de grootste meta-analyse tot nu toe, waarin 53.297 vrouwen met borstkanker en 100.239 controlepersoon waren opgenomen, dat het huidige gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva met een relatief risico (RR) van 1,24 (95%-betrouwbaarheidsinterval: 1,15-1,33) is geassocieerd. Bij analyse van de data op basis van de leeftijd van eerste gebruik bleek bovendien dat vrouwen die voor het 20ste jaar met orale anticonceptiva waren

begonnen een hoger risico op borstkanker hadden dan vrouwen die later waren begonnen, met een RR = 1,22 (95%-betrouwbaarheidsinterval: 1,17-1,6; *Lancet* 1996).

In het algemeen is het veiligheidsprofiel van EE/DRSP-COA's bekend vanuit het gebruik als oraal anticonceptivum en zijn deze anticonceptiva met zeldzame maar ernstige bijwerkingen (d.w.z. VTE en borstkanker) geassocieerd. Het VTE-risico is voor EE/DRSP-COA's hoger dan voor andere gecombineerde orale anticonceptiva.

Risicobeperkende maatregelen

De houder van de handelsvergunning overlegde een risicobeperkingsprogramma om een veilig gebruik van EE/DRSP-COA's te garanderen en om het eventuele afwijkende ("off-label") gebruik na goedkeuring van de aangevraagde indicatie te beperken.

De specifieke inhoud van het voorgestelde educatieprogramma moest na de goedkeuring van de gecombineerde indicatie met de nationale bevoegde autoriteiten worden overeengekomen. Als educatiemateriaal voor de voorschrijvers werden algemene, op zorgverleners gerichte tools (bijv. lezingen, conferenties, symposia) voorgesteld, waarbij aandacht zou worden geschonken aan de baten en risico's van EE/DRSP bij de doelgroep en off-label gebruik zou worden ontmoedigd, terwijl patiënten erop zouden worden gewezen dat behandeling van matig ernstige acne met EE/DRSP is voorbehouden aan patiënten die daadwerkelijk hormonale anticonceptie behoeven.

Om de doeltreffendheid van het educatieprogramma te controleren in de daaruit voortkomende monitoring van de voorschrijfpraktijken van EE/DRSP-COA's in Europa werden tevens twee studies voorgesteld met betrekking tot het gebruik van het geneesmiddel. Ook verplichtte de houder van de handelsvergunning zich om het educatieprogramma te verbeteren en uit te breiden, indien uit de twee gebruiksstudies zou blijken dat het geneesmiddel in meer dan 10% van de gevallen was voorgeschreven voor de behandeling van matig ernstige acne bij vrouwen die geen anticonceptie behoeften.

Het CHMP was van mening dat de door de houder van de handelsvergunning voorgestelde risicobeperkende maatregelen onvoldoende waren om in deze specifieke klinische situatie een veilig en doeltreffend gebruik van EE/DRSP te garanderen. De prescriptie-leidraad zal naar verwachting weinig invloed hebben op de naleving van de productinformatie.

Algehele beoordeling van de baten en risico's

De werkzaamheid van EE/DRSP als behandeling voor matig ernstige acne vulgaris bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd werd aangetoond in twee placebogecontroleerde studies (A25083 en A25152). Voor alle vier primaire werkzaamheidsvariabelen (inflammatoire laesies, niet-inflammatoire laesies, totaal aantal laesies, en vrouwen met een "schone" of "vrijwel schone" score op de ISGA-schaal) werden statistisch significante reacties op de behandeling met EE/DRSP gezien in vergelijking met placebo. Wat het totale aantal laesies betreft, werd met EE/DRSP gemiddeld een verlaging van 16% waargenomen in vergelijking met placebo.

Het veiligheidsprofiel van EE/DRSP is bekend vanuit het gebruik als oraal anticonceptivum. De behandeling met EE/DRSP is met veneuze trombo-embolie (VTE) en met het risico op borstkanker geassocieerd. Wat dit betreft bevestigde een recente veiligheidsbeoordeling die in januari 2012 door de Werkgroep Geneesmiddelenbewaking werd uitgevoerd, dat orale anticonceptiva die DRSP bevatten met een hoger VTE-risico zijn geassocieerd dan orale anticonceptiva die levonorgestrel bevatten en dat dit risico mogelijk overeenkomt met dat van orale anticonceptiva die desogestrel/gestodeen bevatten. Dit is een belangrijke factor bij het voorschrijven van een oraal anticonceptivum, die EE/DRSP-COA's in de klinische praktijk mogelijk uitsluit als eerste optie voor een anticonceptivum.

Wat het risico op borstkanker betreft laten de gepubliceerde gegevens zien dat het huidige gebruik van COA's met een relatief risico (RR) van 1,24 (95%-betrouwbaarheidsinterval 1,15–1,33) is geassocieerd. Bovendien hadden vrouwen die voor het twintigste levensjaar met orale anticonceptiva waren begonnen een hoger risico op borstkanker dan vrouwen die later waren begonnen, met een RR = 1,22 (95%-betrouwbaarheidsinterval: 1,17–1,6; *Lancet 1996*).

In het algemeen is het veiligheidsprofiel van orale anticonceptiva met EE/DRSP bekend en is het gebruik met ernstige bijwerkingen (d.w.z. VTE en borstkanker) geassocieerd. Het VTE-risico is voor EE/DRSP-COA's hoger dan voor andere gecombineerde orale anticonceptiva.

Gezien het bovenstaande en het feit dat acne heel vaak bij jonge vrouwen voorkomt, was het Comité bezorgd dat de motivatie om met de pil te stoppen als geen anticonceptie meer nodig is afneemt, wanneer de patiënt heeft ervaren dat het gebruik van EE/DRSP een positief effect heeft. Om deze reden kan niet worden gegarandeerd dat het geneesmiddel enkel zal worden gebruikt voor de behandeling van matig ernstige acne vulgaris bij vrouwen die orale anticonceptie wensen. Dit is een punt van zorg, omdat het risico op veneuze trombo-embolie voor orale anticonceptiva die drospirenon bevatten hoger (ongeveer twee keer zo hoog) is dan voor levonorgestrel-bevattende orale anticonceptiva.

Het CHMP bestudeerde de door de houder van de handelsvergunning voorgestelde risicobeperkende maatregelen om een veilig gebruik van EE/DRSP-COA's te garanderen en om het eventuele off-label gebruik na goedkeuring van de aangevraagde indicatie te beperken. Deze maatregelen bestonden uit het educatieprogramma en de studies met betrekking tot het gebruik van het geneesmiddel die werden voorgesteld om de doeltreffendheid van de maatregelen te monitoren. De maatregelen werden ontoereikend geacht om in de specifieke klinische situatie een veilig en doeltreffend gebruik van EE/DRSP te garanderen. De prescriptie-leidraad zal naar verwachting weinig invloed hebben op de naleving van de productinformatie.

Het is derhalve niet realistisch te verwachten dat het voorliggende risicobeperkingsprogramma de duur van de behandeling zal verminderen of voldoende effectief zal zijn. Een ander punt is dat de tweeledige indicatie (behandeling van acne, terwijl de patiënt ook orale anticonceptie nodig heeft) op het moment van voorschrijven aanwezig zal zijn. De voorschrijver zal bij aanvang van de prescriptie-periode ongetwijfeld verifiëren of een behandeling voor acne nodig is. De houder van de handelsvergunning heeft echter niet overtuigend kunnen aantonen hoe dit tijdens de behandeling kan worden gegarandeerd. Ook heeft de houder van de handelsvergunning niet kunnen aantonen dat de patiënten op andere acne-behandelingen zullen overstappen wanneer de orale anticonceptie niet meer nodig is. Daarom blijft de mogelijkheid van onnodige, langdurige blootstelling aan EE/DRSP voor enkel de indicatie acne een punt van zorg, evenals het feit dat de voorgestelde risicobeperkende activiteiten te beperken niet voldoende zijn om er zeker van te zijn dat EE/DRSP enkel voor de indicatie acne wordt gebruikt bij vrouwen die anticonceptie wensen.

Op grond van het bovenstaande is het Comité van mening dat toevoeging van de behandeling van acne aan de indicatie het gebruik van EE/DRSP onnodig zal doen toenemen ten opzichte van veiligere gecombineerde orale anticonceptiva en dat er geen risicobeperkende maatregelen konden worden aangetoond die in deze klinische situatie een acceptabel risiconiveau kunnen garanderen.

Daarom concludeert het Comité dat de aanvraag voor de wijziging niet voldoet aan de criteria voor goedkeuring en adviseert het de wijziging van de bewoordingen van de handelsvergunning voor het (alle) in bijlage I genoemde geneesmiddel(en) te weigeren.

Redenen voor de weigering

Overwegende dat,

- het CHMP de door Italië en Zweden in gang gezette procedure krachtens artikel 6, lid 12, van Verordening (EG) nr. 1084/2003 van de Commissie voor ethinylestradiol-drospirenon 24+4 en verwante namen heeft beoordeeld. Deze lidstaten waren van mening dat de goedkeuring van de wijziging een ernstig risico voor de volksgezondheid vormt, op grond van het feit dat ze het algehele baten-risicoprofiel voor ethinylestradiol-drospirenon 24+4 niet acceptabel achten voor de voorgestelde indicatie, vanwege:
 - a) het bekende grotere risico van veneuze trombo-embolie bij DRSP-COA's in vergelijking met levonorgestrel(LNG)-COA's
 - b) het mogelijke gebruik van het geneesmiddel door vrouwen die niet tot de doelgroep behoren;
- het CHMP alle ingediende gegevens over de werkzaamheid en veiligheid heeft bestudeerd;
- het CHMP opmerkte dat de algehele werkzaamheid van EE/DRSP als behandeling van matig ernstige acne vulgaris bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd in twee placebogecontroleerde studies was aangetoond. Het CHMP erkende dat het middel werkzaam is wat het verlagen van het totale aantal laesies betreft;
- het CHMP het bekende veiligheidsprofiel van EE/DRSP heeft bestudeerd, en met name het hogere VTE-risico in vergelijking met andere beschikbare orale anticonceptiva;
- het CHMP de door de lidstaten naar voren gebrachte zorgen onderschreef over voortzetting van het gebruik van EE/DRSP voor de behandeling van matig ernstige acne indien geen anticonceptie meer nodig is. In deze situatie is de baten-risicoverhouding niet acceptabel gezien het risico op zeldzame maar ernstige bijwerkingen afgezet tegen de beperkte klinische voordelen. Het CHMP was van mening dat de voorgestelde risicobeperkende maatregelen niet konden garanderen dat het gebruik van het geneesmiddel beperkt zou blijven tot de behandeling van matig ernstige acne bij vrouwen die anticonceptie wensen en dat er geen andere risicobeperkende maatregelen konden worden aangetoond die dat risico zouden verminderen. Het CHMP kwam dan ook tot de conclusie dat de aanvraag voor de wijziging dient te worden afgewezen. Het CHMP merkte op dat andere behandelopties beschikbaar zijn voor de behandeling van enkel acne;

het CHMP overeenkomstig artikel 32, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG concludeerde dat de wijzigingsaanvraag niet voldoet aan de criteria voor goedkeuring en adviseert de wijziging van de bewoordingen van de handelsvergunning voor het (alle) in bijlage I genoemde geneesmiddel(en) te weigeren.