

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy odmowy przedstawione przez Europejską Agencję Leków

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktu leczniczego etynyloestradiol-drospirenon 24+4 i nazw produktów związanych (patrz Aneks I)

Etynyloestradiol-drospirenon 24+4 to skojarzony doustny środek antykoncepcyjny zawierający 20 µg etynyloestradiolu i 3 mg drospirenonu progestogenu (EE/DRSP).

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, Bayer B.V., 26 stycznia 2009 r. przedstawił zmianę typu II w ramach procedury wzajemnego uznania dla etynyloestradiolu-drospirenonu 24+4 i nazw produktów związanych (NL/H/1269, 1270/01/II/006) prosząc o następujące rozszerzenie wskazania:

„Antykoncepcja doustna dla kobiet z umiarkowanym trądzikiem pospolitym. Leczenie to nie zwalnia pacjentek ze swoistego leczenia trądziku, jeżeli jest wymagane.”

w punkcie 4.1 „Wskazania do stosowania” charakterystyki produktu leczniczego.

Wyniki badania skuteczności w przypadku umiarkowanego trądziku pochodzą z dwóch kontrolowanych za pomocą placebo badań, które włączono w punkcie 5.1 „Dane farmakodynamiczne” charakterystyki produktu leczniczego.

W dniach 28 czerwca 2011 r. i 29 czerwca 2011 r. odpowiednio Włochy i Szwecja uruchomiły procedurę arbitrażową na mocy art. 6 ust. 12 rozporządzenia Komisji WE nr 1084/2003. CHMP poproszono o opinię, czy ogólny profil ryzyka/korzyści dla etynyloestradiolu-drospirenonu 24+4 w proponowanym wskazaniu był uznany za dopuszczalny, zwłaszcza w świetle znanego zwiększonego ryzyka występowania żylnych epizodów zakrzepowo-zatorowych dla skojarzonego doustnego środka antykoncepcyjnego DRSP w porównaniu ze skojarzonym doustnym środkiem antykoncepcyjnym lewonorgestrellem (LNG) i w lipcu 2011 r. rozpoczęto procedurę.

Wraz z przedstawieniem odpowiedzi na listę pytań CHMP, podmiot odpowiedzialny zmienił prośbę dla wskazania i przywrócił następujące wskazanie:

„Leczenie umiarkowanego trądziku pospolitego wyłącznie u kobiet pragnących stosować antykoncepcję doustną”.

CHMP rozpatrzył wszystkie dostępne dane w świetle ostatniego wnioskowanego wskazania.

Skuteczność

Trądzik to zaburzenie skórne gruczołów łojowych, które objawia się zmianami o charakterze *zapalnym* (tj. grudki, krosty i guzki) oraz *niezapalnym* (tj. zaskórniki otwarte i zamknięte).

W zakażonych trądzikiem mieszkach włosowych mają miejsce przynajmniej cztery zdarzenia patofizjologiczne: i) wywoływana przez androgeny stymulacja aktywności gruczołu łojowego, ii) nieprawidłowa keratynizacja prowadząca do czopowania mieszków (tworzenie zaskórnika), iii) proliferacja bakterii *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) w mieszku, iv) zapalenie.

Trądzik dotyka ponad 50% nastolatków, ale często utrzymuje się w życiu dorosłym. Średni wiek leczenia to 24 lat, przy czym 10% wizyt terapeutycznych ma miejsce w wieku od 35 do 44 lat. Wynikające z trądziku zgłaszane upośledzenie społeczne, psychologiczne i emocjonalne jest podobne do wiążanego z padaczką, astmą, cukrzycą i zapaleniem stawów. Blizny mogą prowadzić do trwających całe życie problemów związanych z poczuciem własnej wartości.

Trądzik jest klasyfikowany jako łagodny, umiarkowany i ciężki w zależności od obecności zmian.

W celu wsparcia tego wskazania przeprowadzono dwa (A25083 i A25152) wieloośrodkowe, z podwójnie ślepą próbą, randomizowane badania kontrolowane za pomocą placebo, które miały na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa EE/DRSP u kobiet z umiarkowanym trądzikiem pospolitym.

Obserwowana podczas badań A25083 i A25152 ocena ogólnej skuteczności EE/DRSP jako leczenia trądziku pospolitego u kobiet w wieku rozrodczym wykazała statystycznie istotne odpowiedzi na leczenie EE/DRSP w porównaniu z placebo we wszystkich czterech zmiennych skuteczności (zmiany zapalne, zmiany niezapalne, ogólna liczba zmian i kobiety z „czystą” lub „prawie czystą” oceną w skali ISGA) i większości zmiennych skuteczności drugorzędowej (grudki, krosty, guzki i zaskórniki otwarte). Populacja uwzględniona w badaniach jest uznawana za reprezentatywną dla odpowiedniej populacji docelowej leczenia umiarkowanego trądziku pospolitego.

Po sześciu miesiącach leczenia EE/DRSP w porównaniu z placebo wykazywał statystycznie i klinicznie istotną redukcję o 15,6% (49,3% wobec 33,7%) w przypadku zmian zapalnych, 18,5% (40,6% wobec 22,1%) w przypadku zmian niezapalnych i 16,5% (44,6% wobec 28,1%) w przypadku ogólnej liczby zmian. Ponadto wysoki odsetek uczestniczek 11,8% (18,6% wobec 6,8%) wykazywał „czystą” lub „prawie czystą” ocenę w skali Investigator’s Static Global Assessment (ISGA). Jak wspomniano wyżej, wyniki te są odzwierciedlone w części danych farmakodynamicznych informacji o skojarzonym doustnym środku antykoncepcyjnym EE/DRSP.

Bezpieczeństwo

Profil bezpieczeństwa produktu skojarzonego doustnego środka antykoncepcyjnego EE/DRSP w zatwierdzonym wskazaniu jest dobrze poznany. Najpoważniejsze zagrożenia związane z leczeniem to żylne epizody zakrzepowo-zatorowe i rak sutka:

Żylne epizody zakrzepowo-zatorowe

Pod względem związanego ze skojarzonym EE/DRSP ryzyko żylnych epizodów zakrzepowo-zatorowych, badanie EURAS (europejskie) nie mogło wykluczyć niewielkich różnic między drospironem i innymi skojarzonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Skala tego względnego ryzyka jest podobna do stwierdzonej podczas poprzednich badania doustnych środków antykoncepcyjnych desogestrel/gestoden porównywanych z LNG. Potwierdzają to badania kliniczno-kontrolne, które wykazywały wyniki spójne z ryzykiem 2 do 3-krotnie wyższym dla drospironu w porównaniu z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi LNG.

Najnowsza analiza przeprowadzona przez grupę roboczą nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w styczniu 2012 r. pozwoliła potwierdzić, że doustne środki antykoncepcyjne zawierające DRSP wiążą się z wyższym ryzykiem żylnych epizodów zakrzepowo-zatorowych niż skojarzone doustne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel i ryzyko to może być podobne jak w przypadku skojarzonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających desogestrel/gestoden.

Jest to ważny czynnik, który należy rozważyć podczas wybierania doustnego środka antykoncepcyjnego i może wykluczać skojarzone doustne środki antykoncepcyjne zawierające EE/DRSP jako pierwszy wybór antykoncepcji w praktyce klinicznej.

Rak sutka

Pod względem ryzyka wystąpienia raka sutka, największa dotychczasowa metaanaliza obejmująca 53297 kobiet cierpiących na raka sutka i 100239 kobiet w grupie kontrolnej wykazała, że bieżące stosowanie skojarzonych doustnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze względnym ryzykiem 1,24 (95% przedział ufności 1,15–1,33). Ponadto podczas analizy danych według wieku pierwszego zastosowania, kobiety rozpoczynające stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych przed 20 rokiem życia wykazywały wyższe ryzyko raka sutka niż rozpoczynające ich stosowanie później, względne ryzyko = 1,22 (95% przedział ufności 1,17–1,26; *Lancet 1996*).

Ogólnie profil bezpieczeństwa stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych EE/DRSP jest znany z ich stosowania jako środków antykoncepcyjnych i wiąże się z rzadkimi, ale poważnymi zdarzeniami niepożądanymi (tj. żylne epizody zakrzepowo-zatorowe i rak sutka). Ryzyko żylnych epizodów zakrzepowo-zatorowych w przypadku doustnych środków antykoncepcyjnych jest wyższe w porównaniu z innymi skojarzonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi.

Środki ograniczenia ryzyka

Podmiot odpowiedzialny przedstawił program ograniczania ryzyka w celu zapewnienia bezpiecznego stosowania skojarzonych doustnych środków antykoncepcyjnych EE/DRSP i ograniczenia możliwego stosowania niezgodnie ze wskazaniem po zatwierdzeniu wnioskowanego wskazania.

Określona treść proponowanego programu edukacyjnego wymaga uzgodnienia z właściwymi organami krajowymi po zatwierdzeniu wskazania skojarzonego. Jako materiał edukacyjny dla lekarzy przepisujących lek zaproponowano narzędzia ogólne (tj. wykłady, konferencje, sympozja) skierowane do profesjonalnych pracowników opieki zdrowotnej i podkreślające stosunek korzyści do ryzyka stosowania EE/DRSP w planowanej populacji docelowej oraz odradzające stosowanie niezgodnie ze wskazaniem i podkreślające, że leczenie umiarkowanego trądziku za pomocą EE/DRSP jest ograniczone do pacjentek, które faktycznie potrzebują antykoncepcji hormonalnej.

Dodatkowo i w celu monitorowania skuteczności programu edukacyjnego z konsekwentnym monitorowaniem praktyki przepisywania skojarzonego środka antykoncepcyjnego EE/DRSP w Europie, zaproponowano dwa badania zastosowania leku. Podmiot odpowiedzialny zobowiązał się także do dalszego udoskonalenia i rozszerzenia programu edukacyjnego, jeżeli współczynnik przepisywania w przypadku leczenia umiarkowanego trądziku u kobiet niepragnących stosowania antykoncepcji w obu badaniach zastosowania leku będzie przekraczał 10%.

CHMP uznał zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny środki ograniczenia ryzyka za niewystarczające do zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania EE/DRSP w określonej wnioskowanej sytuacji klinicznej. Można oczekiwać, że wytyczne przepisywania będą mieć niewielki wpływ na przestrzeganie informacji o produkcie.

Ogólna ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ogólna skuteczność E/DRSP w leczeniu umiarkowanego trądziku pospolitego u kobiet w wieku rozrodczym została wykazana w dwóch kontrolowanych za pomocą placebo badaniach (A25083 i A25152). Statystycznie istotne odpowiedzi na leczenie EE/DRSP w porównaniu z placebo obserwowano we wszystkich czterech zmiennych skuteczności (zmiany zapalne, zmiany niezapalne, ogólna liczba zmian i kobiety z „czystą” lub „prawie czystą” oceną w skali ISGA). Średnia różnica obserwowana w ograniczeniu ogólnej liczby zmian wynosi 16% między EE/DRSP i placebo.

Profil bezpieczeństwa stosowania EE/DRSP jest znany z ich stosowania jako doustnych środków antykoncepcyjnych. Leczenie za pomocą EE/DRSP wiąże się z ryzykiem żylnych epizodów zakrzepowo-zatorowych i rakiem sutka. Pod tym względem nowa analiza przeprowadzona przez grupę roboczą nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w styczniu 2012 r. pozwoliła potwierdzić, że doustne środki antykoncepcyjne zawierające DRSP wiążą się z wyższym ryzykiem żylnych epizodów zakrzepowo-zatorowych niż doustne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel, i ryzyko to może być podobne, jak w przypadku doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających desogestrel/gestoden. Jest to ważny czynnik podczas przepisywania doustnego środka antykoncepcyjnego i może wykluczać skojarzone doustne środki antykoncepcyjne zawierające EE/DRSP jako pierwszy wybór antykoncepcji w praktyce klinicznej.

Pod względem ryzyka wystąpienia raka sutka opublikowane dane wykazały, że bieżące stosowanie skojarzonych doustnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze względnym ryzykiem 1,24 (95%

przedział ufności 1,15–1,33). Ponadto kobiety rozpoczynające stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych przed 20. rokiem życia wykazywały wyższe ryzyko raka sutka niż rozpoczynające ich stosowanie później, względne ryzyko = 1,22 (95% przedział ufności 1,17–1,26; *Lancet* 1996).

Ogólnie profil bezpieczeństwa stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych EE/DRSP jest znany i wiąże się z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi (tj. żylne epizody zakrzepowo-zatorowe i rak sutka). Ryzyko żylnych epizodów zakrzepowo-zatorowych w przypadku doustnych środków antykoncepcyjnych jest wyższe, w porównaniu z innymi skojarzonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi.

Rozpatrując wszystkie powyższe i fakt, że trądzik jest bardzo powszechny u młodych kobiet, Komitet wyraził obawy, że obserwowane u pacjentek stosujących EE/DRSP korzystne działanie zmniejszyłoby motywację do przerywania ich przyjmowania po ustaniu potrzeby antykoncepcji i dlatego nie byłoby możliwe zapewnienie, że stosowanie tego produktu leczniczego byłoby ograniczone do leczenia trądziku pospolitego wyłącznie u kobiet pragnących stosować antykoncepcję doustną. Stanowi to problem, ponieważ ryzyko żylnych epizodów zakrzepowo-zatorowych w przypadku doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających drospirenon jest wyższe (około 2-krotnie) niż w przypadku doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel.

CHMP rozpatrzył zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny środki ograniczania ryzyka w celu zapewnienia bezpiecznego stosowania skojarzonych doustnych środków antykoncepcyjnych EE/DRSP i ograniczenia możliwego stosowania niezgodnie ze wskazaniem po zatwierdzeniu wnioskowanego wskazania. Mianowicie program edukacyjny i badania zastosowania leku zaproponowane w celu monitorowania skuteczności tych środków. Zostały one uznane za niewystarczające do zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania EE/DRSP w określonej sytuacji klinicznej. Można oczekiwać, że wytyczne przepisywania będą mieć niewielki wpływ na przestrzeganie informacji o produkcie.

Dlatego możliwość ograniczenia czasu trwania leczenia przez proponowany program ograniczania ryzyka nie jest uznawany za realistyczny lub wystarczająco skuteczny. Ponadto podwójna potrzeba leczenia trądziku, gdy pacjentka jednocześnie potrzebuje antykoncepcji doustnej, będzie istnieć w momencie przepisywania. W istocie lekarz zweryfikuje potrzebę leczenia trądziku na początku okresu przepisywania. Podmiot odpowiedzialny nie wykazał w sposób przekonujący, w jaki sposób zostanie to zapewnione w trakcie leczenia. Ponadto podmiot odpowiedzialny nie wykazał, że gdy zaniknie potrzeba antykoncepcji doustnej, pacjentki będą stosować inne leczenie trądziku. Z tego względu pozostają obawy potencjalnego zbędnego narażenia na EE/DRSP przez dłuższe okresy leczenia jedynie trądziku i proponowane środki ograniczenia ryzyka są niewystarczające do zapewnienia bezpiecznego stosowania EE/DRSP do leczenia jedynie trądziku u kobiet pragnących stosować antykoncepcję doustną.

Na podstawie powyższego, Komitet jest zdania, że włączenie do wskazań leczenia trądziku pospolitego może zwiększyć zbędne stosowanie EE/DRSP względem bezpieczniejszych skojarzonych doustnych środków antykoncepcyjnych i nie można było określić środków ograniczenia ryzyka, które zapewniałyby dopuszczalny poziom ryzyka w tej sytuacji klinicznej.

Dlatego CHMP stwierdza, że zmiana wniosku nie spełnia kryteriów zatwierdzenia i zaleca odrzucenie zmian warunków dopuszczania do obrotu dla wszystkich produktów leczniczych wymienionych w Aneksie I.

Podstawy odmowy

Zważywszy, że:

- Komitet rozpatrzył procedurę na mocy art. 6 ust. 12 rozporządzenia Komisji (WE) nr 1084/2003 dotyczącego produktu leczniczego etynyloestradiol-drospirenon 24+4 i nazw

produktów związanych zainicjowaną przez Włochy i Szwecję. Te państwa członkowskie uznały, że zatwierdzenie zmiany stanowiłoby poważne zagrożenie zdrowia publicznego na podstawie tego, że ogólny profil korzyści do ryzyka dla etynyloestradiolu-drospirenonu 24+4 w proponowanym wskazaniu został uznany za niedopuszczalny w świetle:

- a) znanego większego ryzyka żylnych epizodów zakrzepowo-zatorowych w przypadku skojarzonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających DRSP, w porównaniu ze skojarzonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi lewonorgestrel (LNG);
- b) potencjalnego stosowania produktu przez kobiety, które nie stanowią populacji docelowej.

- Komitet rozpatrzył wszystkie dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.
- Komitet zauważył, że ogólna skuteczność E/DRSP w leczeniu umiarkowanego trądziku pospolitego u kobiet w wieku rozrodczym została wykazana w dwóch kontrolowanych za pomocą placebo badaniach. CHMP uznał skuteczność w zmniejszeniu ogólnej liczby zmian.
- Komitet rozpatrzył znany profil bezpieczeństwa EE/DRSP, a zwłaszcza wyższe w porównaniu z innymi skojarzonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi ryzyko występowania żylnych epizodów zakrzepowo-zatorowych.
- Komitet uznał zasadność zgłoszonych przez państwa członkowskie obaw dotyczących przerwania stosowania EE/DRSP w leczeniu umiarkowanego trądziku pospolitego, gdy nie jest już potrzebna antykoncepcja i gdzie stosunek korzyści do ryzyka nie jest dopuszczalny po rozważeniu ryzyka rzadkich, ale poważnych zdarzeń niepożądanych wobec ograniczonych korzyści klinicznych. Komitet uznał, że zaproponowane środki ograniczenia ryzyka nie zapewniłyby ograniczenia stosowania produktu wyłącznie w leczeniu umiarkowanego trądziku u kobiet potrzebujących antykoncepcji doustnej i nie można było określić innych środków ograniczenia ryzyka, które zmniejszałyby takie ryzyko. Dlatego Komitet uznał, że wniosek o zmianę należy odrzucić. CHMP zauważył, że w leczeniu samego trądziku dostępne są inne opcje leczenia.

W konsekwencji CHMP stwierdza, że zgodnie z art. 32 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE, zmiana wniosku nie spełnia kryteriów zatwierdzenia i zaleca odrzucenie zmian warunków dopuszczania do obrotu dla etynyloestradiolu-drospirenonu 24+4 i nazw produktów związanych (patrz Aneks I).