

Anexa II

Concluzii științifice și motivele refuzului prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente

Concluzii științifice

Rezumatul general al evaluării științifice pentru Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 și denumirile asociate (vezi Anexa I)

Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 este un contraceptiv oral combinat (COC) și conține 20 µg etinylestradiol și 3 mg drospirenonă progesteron (EE/DRSP).

La 26 ianuarie 2009, deținătorul autorizației de punere pe piață, Bayer B.V., a prezentat o modificare de tip II prin intermediul procedurii de recunoaștere mutuală pentru Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 și denumirile asociate (NL/H/1269, 1270/01/II/006) pentru a solicita o extindere a indicației care să includă:

„Contracepție orală pentru femei cu acnee vulgară moderată. Acest tratament nu exclude urmarea de către pacienți a unui tratament specific pentru acnee, dacă este necesar.”

în secțiunea 4.1 „Indicații terapeutice” din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP).

Rezultatele privind eficacitatea în tratarea acneei moderate provin din două studii controlate cu placebo care sunt incluse în secțiunea 5.1 „Date farmacodinamice” din RCP.

La 28 iunie 2011 și 29 iunie 2011, Italia și, respectiv, Suedia au declanșat o procedură de sesizare în temeiul articolului 6 alineatul (12) din Regulamentul (CE) nr. 1084/2003 al Comisiei. S-a solicitat CHMP să emită un aviz cu privire la acceptabilitatea profilului general beneficiu-risc pentru Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 în indicația propusă, ținând cont în special de riscul mai mare cunoscut de evenimente tromboembolice venoase (TEV) pentru COC DRSP în comparație cu COC levonorgestrel (LNG), inițiind procedura în iulie 2011.

La prezentarea răspunsurilor la lista cu întrebări a CHMP, deținătorul autorizației de punere pe piață a modificat solicitarea pentru indicație și a revenit asupra indicației după cum urmează:

„Tratamentul acneei vulgare moderate numai la femeile care solicită contracepție orală”.

CHMP a analizat toate datele disponibile ținând cont de ultima formulare solicitată pentru indicație.

Eficacitate

Acneea este o afecțiune cutanată a glandelor sebacee care prezintă leziuni, care pot fi *inflamate* (cum sunt papulele, pustulele și nodulii) sau *neinflamate* (cum sunt comedoanele deschise sau închise).

În cazul foliculilor piloși infectați cu acnee se produc cel puțin patru evenimente patofiziologice: i) stimularea activității glandei sebacee mediată de androgeni, ii) cheratinizarea anormală care conduce la obstrucția foliculară (formarea comedonului), iii) proliferarea bacteriei *Propioni-bacterium acnes* (*P. acnes*) în interiorul foliculului, iv) inflamația.

Acneea afectează mai mult de 50% dintre adolescenți, însă, adeseori, se poate extinde și la vârsta adultă. Vârsta medie de prezentare pentru tratament este de 24 de ani, 10% dintre vizitele pentru tratament având loc când pacienții au între 35 și 44 de ani. Afectarea socială, psihologică și emoțională care poate rezulta din cauza acneei a fost raportată ca fiind similară celei asociate cu epilepsia, astmul, diabetul și artrita. Cicatricele pot duce la probleme pe parcursul întregii vieți în ceea ce privește stima de sine.

Severitatea acneei se clasifică în ușoară, moderată, moderat-severă și severă în funcție de prezența leziunilor.

În sprijinul acestei indicații au fost realizate două studii (A25083 și A25152) multicentrice, dublu-orb, randomizate și controlate cu placebo pentru a evalua eficacitatea și siguranța EE/DRSP în cazul femeilor cu acnee vulgară moderată.

Evaluarea globală a eficacității EE/DRSP ca tratament pentru acneea vulgară moderată la femeile de vârstă fertilă, constatată pe parcursul studiilor A25083 și A25152, prezintă răspunsuri semnificative din punct de vedere statistic la tratamentul cu EE/DRSP, în comparație cu placebo, la toate cele patru variabile primare de eficacitate (leziune inflamatorie, leziune neinflamatorie, numărul total de leziuni și procentajul de femei cu evaluarea „fără leziuni aparente” sau „aproape fără leziuni aparente” pe scala ISGA) și la majoritatea variabilelor secundare de eficacitate (papule, pustule, comedoane deschise și închise). Populația inclusă în studii este considerată reprezentativă pentru respectiva populație țintă pentru tratamentul acneei vulgare moderate.

După șase luni de tratament, EE/DRSP a arătat, prin comparație cu placebo, o reducere importantă din punct de vedere statistic și clinic de 15,6% (49,3% față de 33,7%) a leziunilor inflamatorii, de 18,5% (40,6% față de 22,1%) a leziunilor neinflamatorii și de 16,5% (44,6% față de 28,1%) a numărului total de leziuni. În plus, un procentaj mai mare de subiecți, 11,8% (18,6% față de 6,8%), a prezentat o evaluare „fără leziuni aparente” sau „aproape fără leziuni aparente” pe scala ISGA (Investigator's Static Global Assessment - Scala de evaluare globală a investigatorului). Astfel cum s-a menționat anterior, aceste rezultate sunt reflectate în secțiunea despre datele farmacodinamice din Informațiile referitoare la produs pentru COC EE/DRSP.

Siguranță

Este bine cunoscut profilul de siguranță al COC EE/DRSP din indicațiile aprobate. Cele mai grave riscuri asociate cu acest tratament sunt evenimentele tromboembolice venoase (TEV) și cancerul de sân.

Evenimente tromboembolice venoase (TEV)

Referitor la riscul TEV asociat cu COC EE/DRSP, studiul EURAS (studiu la nivel european) nu a putut exclude o ușoară diferență în ceea ce privește riscul TEV între drospironă și alte CO combinate. Prin comparație cu CO LNG, magnitudinea acestui risc relativ este similară celei identificate în studiile anterioare asupra CO desogestrel/gestoden. Aceasta a fost coroborată de studii de tip caz-control care au arătat rezultate constante cu un risc de două - trei ori mai mare pentru drospironă față de CO care conțin LNG.

Cea mai recentă analiză efectuată de Grupul de lucru pentru farmacovigilență (PhVWP), finalizată în ianuarie 2012, a confirmat faptul că CO care conțin DRSP sunt asociate cu un risc TEV mai mare decât al CO care conțin levonorgestrel și că riscul poate fi similar celui al CO care conțin desogestrel/gestoden.

Acesta este un factor important, de care trebuie să se țină cont atunci când se alege un contraceptiv oral și poate exclude posibilitatea ca, în practica clinică, COC EE/DRSP să fie considerate drept primă opțiune pentru contracepție.

Cancer de sân

Referitor la riscul de cancer de sân, cea mai extinsă meta-analiză de până acum, care a inclus 53 297 de femei cu cancer la sân și 100 239 de controale, a arătat că utilizarea actuală a CO combinate a fost asociată unui risc relativ (RR) de 1,24 (interval de încredere de 95%: 1,15-1,33). De asemenea, când au fost analizate datele în funcție de vârsta la prima utilizare, femeile care au început să utilizeze CO înainte de vârsta de 20 de ani au prezentat un risc mai mare de cancer de sân față de cele care au început mai târziu, RR=1,22 (interval de încredere de 95%: 1,17-1,26; *Lancet* 1996).

În ansamblu, profilul de siguranță al contraceptivelor orale EE/DRSP este cunoscut din utilizarea lor pentru contracepție orală și este asociat cu efecte adverse rare, dar grave (și anume TEV și cancer de sân). Riscul asociat TEV este mai mare pentru contraceptivele orale EE/DRSP, în comparație cu alte contraceptive orale combinate.

Măsuri de reducere la minimum a riscurilor

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat un program de reducere la minimum a riscurilor pentru a asigura utilizarea în siguranță a COC EE/DRSP și pentru a limita posibila utilizare fără respectarea indicațiilor după autorizarea indicației solicitate.

Conținutul specific al programului educațional propus trebuia să fie convenit cu autoritățile naționale competente în urma autorizării indicației combinate. Drept materiale educaționale destinate medicilor prescriptori au fost propuse instrumente generale (de exemplu, prelegeri, conferințe, simpozioane) având ca țintă furnizorii de servicii de sănătate, prin sublinierea raportului beneficiu-risc al utilizării EE/DRSP în cazul populației țintă și a descurajării utilizării fără respectarea indicațiilor, precum și cu scopul de a evidenția pentru pacienți faptul că tratamentul acneei moderate cu EE/DRSP este limitat la pacienții care au cu adevărat nevoie de contracepție hormonală.

În plus, și pentru a verifica eficacitatea programului educațional cu monitorizarea ulterioară a practicilor de prescriere a COC EE/DRSP în Europa, au fost propuse două studii privind utilizarea medicamentelor. Deținătorul autorizației de punere pe piață s-a angajat, de asemenea, să îmbunătățească și să extindă în continuare programul educațional dacă rata de prescriere pentru tratarea acneei moderate la femeile care nu solicită contracepție se dovedea mai mare de 10% în ambele studii privind utilizarea medicamentelor.

CHMP a considerat că măsurile propuse de deținătorul autorizației de punere pe piață pentru reducerea la minimum a riscurilor nu sunt suficiente pentru a asigura utilizarea în siguranță și eficace a EE/DRSP în situația clinică specifică solicitată. Se presupune că ghidul pentru prescriere va avea un impact redus asupra aderenței și conformității cu Informațiile referitoare la produs.

Evaluarea globală a raportului beneficiu-risc

Eficacitatea generală a EE/DRSP ca tratament pentru acneea vulgară moderată la femeile de vârstă fertilă a fost prezentată în două studii controlate cu placebo, A25083 și A25152. Au fost constatate răspunsuri semnificative din punct de vedere statistic la tratamentul cu EE/DRSP comparativ cu placebo la toate cele patru variabile primare de eficacitate (leziune inflamatorie, leziune neinflamatorie, numărul total de leziuni și procentajul de femei cu evaluarea „fără leziuni aparente” sau „aproape fără leziuni aparente” pe scala ISGA). Diferența medie observată în ceea ce privește reducerea numărului total de leziuni este de 16% între EE/DRSP și placebo.

Profilul de siguranță al EE/DRSP este cunoscut din utilizarea sa drept contraceptiv oral. Tratamentul cu EE/DRSP este asociat cu riscul de evenimente tromboembolice venoase (TEV) și de cancer de sân. În acest sens, o analiză recentă privind siguranța, efectuată în ianuarie 2012 de Grupul de lucru pentru farmacovigilență, a confirmat faptul că CO care conțin DRSP sunt asociate unui risc mai mare de TEV decât CO care conțin levonorgestrel și că riscul poate fi similar celui al CO care conțin desogestrel/gestoden. Acesta este un factor important atunci când se prescrie un contraceptiv oral și poate exclude posibilitatea ca, în practica clinică, COC EE/DRSP să fie considerate drept primă opțiune pentru contracepție.

Referitor la riscul de cancer de sân, datele publicate au indicat că utilizarea actuală a CO combinate este asociată unui risc relativ (RR) de 1,24 (interval de încredere de 95%: 1,15-1,33). De asemenea, femeile care au început să utilizeze CO înainte de vârsta de 20 de ani prezentau un risc mai mare de

cancer de sân în comparație cu cele care au început mai târziu, RR=1,22 (interval de încredere de 95%: 1,17–1,26; *Lancet* 1996).

În ansamblu, profilul de siguranță al contraceptivelor orale EE/DRSP este cunoscut și asociat cu efecte adverse grave (și anume TEV și cancer de sân). Riscul asociat TEV este mai mare pentru contraceptivele orale EE/DRSP, în comparație cu alte contraceptive orale combinate.

Având în vedere toate cele de mai sus, precum și faptul că acneea reprezintă o afecțiune foarte obișnuită la femeile tinere, comitetul și-a exprimat îngrijorarea cu privire la faptul că un efect benefic observat de pacientă ca urmare a utilizării EE/DRSP ar reduce motivarea de a opri consumul medicamentului atunci când dispare nevoia de contracepție și, prin urmare, nu ar fi posibil să se asigure că utilizarea medicamentului s-ar limita la tratamentul acneei vulgare moderate numai la femeile care solicită contracepție orală. Această situație reprezintă un motiv de îngrijorare, deoarece riscul de tromboembolism venos prezentat de CO care conțin drospirenonă este mai mare (aproximativ dublu) decât cel prezentat de CO care conțin levonorgestrel.

CHMP a analizat măsurile propuse de deținătorul autorizației de punere pe piață pentru reducerea la minimum a riscurilor cu scopul de a asigura utilizarea în siguranță a COC EE/DRSP și de a limita posibila utilizare fără respectarea indicațiilor după autorizarea indicației solicitate, și anume programul educațional și studiile privind utilizarea medicamentelor propuse pentru a monitoriza eficacitatea măsurilor. Acestea au fost considerate insuficiente pentru utilizarea în siguranță și eficace a EE/DRSP în situația clinică specifică. Se presupune că ghidul pentru prescriere va avea un impact redus asupra aderenței și conformității cu Informațiile referitoare la produs.

Astfel, potențialul de limitare a duratei tratamentului prin intermediul programului de reducere la minimum a riscurilor nu este considerat realist sau suficient de eficace. În plus, va exista o nevoie simultană de tratament pentru acnee și de contracepție orală în cazul pacientei, la momentul prescrierii. Într-adevăr, medicul prescriptor va verifica necesitatea unui tratament pentru acnee la începutul perioadei de prescriere. Deținătorul autorizației de punere pe piață nu a arătat în mod convingător cum se poate garanta această verificare pe parcursul tratamentului. Mai mult, deținătorul autorizației de punere pe piață nu a reușit să arate că, odată cu dispariția necesității de contracepție orală, pacientele vor fi trecute pe alte tratamente pentru acnee. În consecință, se menține ca motiv de îngrijorare potențiala expunere inutilă la EE/DRSP pe perioade prelungite numai pentru indicația acneei, precum și faptul că activitățile propuse pentru reducerea la minimum a riscurilor sunt insuficiente pentru a asigura utilizarea EE/DRSP pentru indicația acneei numai de către femeile care solicită contracepție orală.

Pe baza celor de mai sus, comitetul consideră că includerea în indicație a tratamentului pentru acneea vulgară poate crește inutil utilizarea EE/DRSP în raport cu contraceptive orale combinate mai sigure și că nu au putut fi identificate măsurile de reducere care ar putea asigura un nivel acceptabil al riscului în această situație clinică.

În consecință, CHMP concluzionează că cererea de modificare nu îndeplinește criteriile de autorizare și recomandă refuzarea modificării condițiilor autorizației de punere pe piață pentru toate medicamentele menționate în Anexa I.

Motivele refuzului

Întrucât

- comitetul a analizat procedura inițiată de Italia și Suedia, în temeiul articolului 6 alineatul (12) din Regulamentul (CE) nr. 1084/2003 al Comisiei, pentru Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 și denumirile asociate. Aceste state membre au considerat că aprobarea modificării reprezintă

un risc grav pentru sănătatea publică pe baza faptului că profilul general beneficiu-risc pentru Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 din indicația propusă a fost considerat inacceptabil având în vedere:

- a) riscul mai mare cunoscut de evenimente tromboembolice venoase (TEV) pentru COC DRSP comparativ cu COC levonorgestrel (LNG);
 - b) utilizarea potențială a produsului pentru femei care nu sunt incluse în populația țintă;
- comitetul a analizat toate datele disponibile prezentate cu privire la eficacitate și siguranță;
 - comitetul a luat notă de faptul că eficacitatea generală a EE/DRSP ca tratament pentru acneea vulgară moderată la femeile de vârstă fertilă a fost prezentată în două studii controlate cu placebo. CHMP a recunoscut eficacitatea în ceea ce privește reducerea numărului global de leziuni;
 - comitetul a analizat profilul de siguranță cunoscut al EE/DRSP, în special riscul mai mare asociat cu TEV comparativ cu alte CO disponibile;
 - comitetul a considerat temeinice motivele de îngrijorare exprimate de statele membre cu privire la continuarea utilizării EE/DRSP în tratarea acneei moderate când nu mai este necesară contracepția, situație în care raportul beneficiu-risc nu este acceptabil, având în vedere că riscul de efecte adverse rare, dar grave a înclinat în defavoarea beneficiilor clinice limitate. Comitetul a considerat că măsurile propuse de reducere la minimum a riscurilor nu ar garanta că utilizarea produsului ar fi limitată la tratarea acneei moderate numai la femeile care solicită contracepție orală și nu a putut identifica alte măsuri de reducere la minimum a riscurilor care să diminueze acest risc. În consecință, comitetul a concluzionat că cererea de modificare trebuie refuzată. CHMP a reținut faptul că alte opțiuni de tratament sunt disponibile pentru tratarea exclusivă a acneei,

În consecință, CHMP a concluzionat că, în conformitate cu articolul 32 alineatul (4) din Directiva 2011/83/CE, cererea de modificare nu îndeplinește criteriile de autorizare și recomandă refuzarea modificării condițiilor autorizației de punere pe piață pentru Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 și denumirile asociate (vezi Anexa I).