

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zamietnutia predložené Európskou
agentúrou pre lieky**

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku etinylestradiol-drospirenón 24+4 a súvisiacich názvov (pozri prílohu I)

Etinylestradiol-drospirenón 24+4 je kombinovaná perorálna antikoncepcia (COC) a obsahuje etinylestradiol 20 µg a progestogén drospirenón 3 mg (EE/DRSP).

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh Bayer B.V. prostredníctvom postupu vzájomného uznávania 26. januára 2009 predložil zmenu typu II pre etinylestradiol-drospirenón 24+4 a súvisiace názvy (NL/H/1269, 1270/01/II/006) so žiadosťou o zahrnutie rozšírenia indikácie:

„Perorálna antikoncepcia pre ženy s acne vulgaris stredného stupňa. Touto liečbou sa u pacientok nevylučuje špecifická liečba akné, ak je potrebná.“

v časti 4.1 „Terapeutické indikácie“ súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Výsledky účinnosti v liečbe akné stredného stupňa sú odvodené z dvoch štúdií kontrolovaných placebom, ktoré sú zahrnuté v časti 5.1 „Farmakodynamické údaje“ súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Dňa 28. júna 2011 a 29. júna 2011 Taliansko a Švédsko, v danom poradí, pristúpili k postúpeniu veci podľa článku 6 ods. 12 nariadenia Komisie ES č. 1084/2003. Výbor CHMP bol požiadaný, aby poskytol svoje stanovisko, či sa celkový profil rizika a prínosu pre etinylestradiol-drospirenón 24+4 v navrhutej indikácii považuje za prijateľný, najmä vzhľadom na známe vyššie riziko žilových tromboembolických príhod (VTE) pri DRSP-COC v porovnaní s levonorgestrelom (LNG) – COC. Výbor v júli 2011 začal konanie o postúpenej veci.

S predložením odpovedí na zoznam otázok výboru CHMP zmenil držiteľ povolenia na uvedenie na trh žiadosť o indikáciu a vrátil sa k indikácii v tomto znení:

„Liečba acne vulgaris stredného stupňa len u žien žiadajúcich perorálnu antikoncepciu.“

Výbor CHMP posúdil všetky dostupné údaje so zreteľom na neskoršie znenie aplikovanej indikácie.

Účinnosť

Akné je kožné ochorenie mazových folikulov, ktoré sa prejavuje léziami, ktoré sú buď *zapálené* (t. j. papuly, pustuly a noduly), alebo *nezapálené* (t. j. otvorené alebo zatvorené komedony).

Vo vlasových folikuloch infikovaných akné prebiehajú najmenej štyri patofyziologické javy: i) stimulácia aktivity mazovej žľazy prostredníctvom androgénu, ii) abnormálna keratinizácia, ktorá vedie k upchatiu folikulov (vytvorenie komedonu), iii) proliferácia baktérie *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) vo folikule, iv) zápal.

Akné postihuje viac než 50 % tínedžerov, ale často pokračuje aj v dospelosti. Priemerný vek pri začatí liečby je 24 rokov, pričom 10 % návštev sa uskutočňuje, keď sú pacientky vo veku 35 až 44 rokov. Hlásené sociálne, psychologické a emocionálne postihnutie, ktoré môže vyplývať z akné, bolo podobné ako pri epilepsii, astme, diabete a artritíde. Zjazvenie môže viesť k celoživotným problémom so sebadôverou.

Akné možno v závislosti od prítomnosti lézií klasifikovať od mierneho akné, akné stredného stupňa, stredne závažného akné až po závažné akné.

Na podporu tejto indikácie sa vykonali dve (A25083 a A25152) multicentrické, dvojito zaslepené, randomizované, placebom kontrolované štúdie s cieľom vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť EE/DRSP u žien s acne vulgaris stredného stupňa.

V celkovom hodnotení účinnosti EE/DRSP liečby acne vulgaris stredného stupňa u žien v reprodukčnom veku pozorovanej počas štúdií A25083 a A25152 sa preukázali štatisticky významné odpovede na liečbu s EE/DRSP v porovnaní s placebom pri všetkých štyroch primárnych premenných účinnosti (zápalová lézia, nezápalová lézia a celkový počet lézií a ženy s hodnotením „čistá“ alebo „takmer čistá“ na škále ISGA) a pri väčšine sekundárnych premenných účinnosti (papuly, pustuly, zatvorené a otvorené komedony). Populácia zahrnutá v štúdiách sa považuje za reprezentatívnu danej cieľovej populácie na liečbu acne vulgaris stredného stupňa.

Po šiestich mesiacoch liečby vykázalo EE/DRSP v porovnaní s placebom štatisticky a klinicky významné zníženie pri zápalových léziách o 15,6 % (49,3 % verzus 33,7 %), pri nezápalových léziách o 18,5 % (40,6 % verzus 22,1 %) a v celkovom počte lézií o 16,5 % (44,6 % verzus 28,1 %). Okrem toho vyššie percento pacientok 11,8 % (18,6 % verzus 6,8 %) ukázalo na škále ISGA (Investigator's Static Global Assessment) hodnotenie „čistá“ alebo „takmer čistá“. Ako bolo uvedené vyššie, tieto výsledky sa odrážajú v časti o farmakodynamických údajoch v informáciách o výrobku pre EE/DRSP-COC.

Bezpečnosť

Bezpečnostný profil EE/DRSP-COC vo schválenej indikácii je dobre známy. Najzávažnejšie riziká spojené s jeho liečbou sú žilové tromboembolické príhody (VTE) a rakovina prsníka:

Žilové tromboembolické príhody (VTE)

S ohľadom na riziko VTE spojené s EE/DRSP-COC nebolo možné štúdiou EURAS (Európska vedúca štúdia) vylúčiť malý rozdiel v riziku VTE medzi drospirenonom a inou kombinovanou perorálnou antikoncepciou. Rozsah tohto relatívneho rizika je podobná ako v predchádzajúcich štúdiách perorálnej antikoncepcie obsahujúcej desogestrel/gestodén pri porovnaní s LNG-OC. Toto potvrdili prípadové kontrolné štúdie, ktoré ukázali konzistentné výsledky s 2 až 3-krát vyšším rizikom pre drospirenon než pri perorálnej antikoncepcii obsahujúcej LNG.

Najnovšie hodnotenie ukončené pracovnou skupinou pre dohľad nad liekmi v januári 2012 potvrdilo, že perorálna antikoncepcia obsahujúca DRSP je spojená s vyšším rizikom VTE ako kombinovaná perorálna antikoncepcia obsahujúca levonorgestrel a že riziko môže byť podobné ako pri kombinovanej perorálnej antikoncepcii obsahujúcej desogestrel/gestodén.

Toto je dôležitý faktor, ktorý treba pri výbere perorálnej antikoncepcie zvážiť a môže zabrániť tomu, aby sa EE/DRSP-COC v klinickej praxi pri výbere antikoncepcie považovali za prvú voľbu.

Rakovina prsníka

S ohľadom na riziko rakoviny prsníka ukázala dosiaľ najväčšia meta-analýza zahŕňajúca 53 297 žien s rakovinou prsníka a 100 239 kontrol, že súčasné užívanie kombinovanej perorálnej antikoncepcie bolo spojené s relatívnym rizikom (RR) 1,24 (95 % interval spoľahlivosti 1,15 – 1,33). Navyše, pri analýze údajov podľa veku prvého použitia, ženy, ktoré začali užívať perorálnu antikoncepciu pred 20. rokom života, mali vyššie riziko rakoviny prsníka ako tie, ktoré začali s užívaním neskôr, RR = 1,22 (95 % interval spoľahlivosti 1,17 – 1,26; *Lancet* 1996).

Celkovo je bezpečnostný profil perorálnej antikoncepcie obsahujúcej EE/DRSP známy v súvislosti s ich používaním ako perorálnej antikoncepcie a spája sa so zriedkavými, no závažnými nežiaducimi udalosťami (t. j. VTE a rakovina prsníka). Riziko spojené s VTE je vyššie pri perorálnej antikoncepcii obsahujúcej EE/DRSP v porovnaní s inými kombinovanými perorálnymi antikoncepciami.

Opatrenia na minimalizáciu rizík

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil program na minimalizáciu rizík, aby sa zaistilo bezpečné užívanie kombinovanej perorálnej antikoncepcie obsahujúcej EE/DRSP a obmedzilo sa možné používanie mimo povolených indikácií po schválení aplikovanej indikácie.

Špecifický obsah navrhovaného vzdelávacieho programu mal byť po schválení kombinovanej indikácie odsúhlasený príslušnými vnútroštátnymi orgánmi. Ako vzdelávací materiál pre predpisujúcich lekárov boli navrhnuté všeobecné programy (napr. prednášky, konferencie, sympóziá) zamerané na zdravotníckych odborníkov, zdôrazňujúce prínosy/riziká použitia EE/DRSP v cieľovej populácii a odrádzajúce od použitia mimo povolených indikácií, ako zdôrazňujúce pacientkam, že liečba akné stredného stupňa s EE/DRSP sa obmedzuje len na pacientky, ktoré skutočne chcú užívať hormonálnu antikoncepciu.

Okrem toho a s cieľom sledovať účinnosť vzdelávacieho programu s následným sledovaním predpisovania kombinovanej perorálnej antikoncepcie EE/DRSP v praxi v rámci Európy boli navrhnuté dve štúdie o užívaní liekov. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa takisto zaviazal aj naďalej zlepšovať a rozširovať vzdelávací program, ak by bola miera predpisovania na liečbu akné stredného stupňa u žien, ktoré nepožadujú antikoncepciu, vyššia než 10 % v oboch štúdiách o užívaní liekov.

Výbor CHMP usúdil, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh nenavrhol dostatočné opatrenia na minimalizáciu rizika, aby sa zaistilo bezpečné a efektívne použitie EE/DRSP v špecifickej aplikovanej klinickej situácii. Predpokladá sa, že príručka k predpisovaniu by mala len malý vplyv na osvojenie a dodržiavanie informácií o výrobku.

Celkové posúdenie prínosu a rizika

Celková účinnosť EE/DRSP ako liečby acne vulgaris stredného stupňa u žien v reprodukčnom veku bola preukázaná v štúdiách A25083 a A25152 kontrolovaných placebom. Štatisticky významné odpovede na liečbu s EE/DRSP v porovnaní s placebom boli pozorované pri všetkých štyroch primárnych premenných účinnosti (zápalová lézia, nezápalová lézia a celkový počet lézií a ženy s hodnotením „čistá“ alebo „takmer čistá“ na škále ISGA). Priemerný rozdiel pozorovaný v znížení celkového počtu lézií medzi EE/DRSP a placebom je 16 %.

Bezpečnostný profil EE/DRSP je známy z jeho použitia ako perorálnej antikoncepcie. Liečba s EE/DRSP je spojená so žilovými tromboembolickými príhodami (VTE) a s rizikom rakoviny prsníka. V tejto súvislosti potvrdilo najnovšie hodnotenie bezpečnosti vypracované pracovnou skupinou pre dohľad nad liekmi v januári 2012, že perorálna antikoncepcia obsahujúca DRSP je spojená s vyšším rizikom VTE ako kombinovaná perorálna antikoncepcia obsahujúca levonorgestrel a že riziko môže byť podobné ako pri kombinovanej perorálnej antikoncepcii obsahujúcej desogestrel/gestodén. Toto je dôležitý faktor, ktorý je nutné pri predpisovaní perorálnej antikoncepcie zvážiť a ktorý môže zabrániť tomu, aby sa kombinovaná perorálna antikoncepcia obsahujúca EE/DRSP v klinickej praxi pri výbere antikoncepcie považovala za prvú voľbu.

S ohľadom na riziko rakoviny prsníka publikované údaje ukazujú, že súčasné používanie kombinovanej perorálnej antikoncepcie je spojené s relatívnym rizikom (RR) 1,24 % (95 % interval spoľahlivosti 1,15 – 1,33). Navyše ženy, ktoré začali užívať perorálnu antikoncepciu pred 20. rokom života, mali vyššie riziko rakoviny prsníka ako tie, ktoré začali s užívaním neskôr, RR = 1,22 (95 % interval spoľahlivosti 1,17 – 1,26; *Lancet* 1996).

Celkovo je bezpečnostný profil perorálnej antikoncepcie obsahujúcej EE/DRSP známy a spája sa so závažnými nežiaducimi udalosťami (t. j. VTE a rakovina prsníka). Riziko spojené s VTE je vyššie pri perorálnej antikoncepcii obsahujúcej EE/DRSP v porovnaní s inými kombinovanými perorálnymi antikoncepciami.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti, ako aj s vzhľadom na to, že akné je veľmi rozšíreným ochorením u mladých žien, výbor vyjadril obavy, že priaznivý účinok pozorovaný pacientkami pri používaní EE/DRSP by mohol znížiť motiváciu prestať tento liek užívať, keď už nie je potrebné užívať antikoncepciu, a preto by nebolo možné zaistiť, aby užívanie tohto lieku bolo obmedzené na liečbu acne vulgaris stredného stupňa len u žien, ktoré chcú používať perorálnu antikoncepciu. To vyvoláva

obavy, keďže riziko venózneho tromboembolizmu je pri perorálnej antikoncepcii obsahujúcej drospirenón OC vyššie (približne 2-krát) ako pri perorálnej antikoncepcii obsahujúcej levonorgestrel.

Výbor CHMP zvážil opatrenia, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh na minimalizáciu rizika, na zaistenie bezpečného užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie EE/DRSP a obmedzenie možného používania mimo povolených indikácií po schválení aplikovanej indikácie. Konkrétne vzdelávací program a štúdie o využívaní liekov navrhnuté na sledovanie účinnosti týchto opatrení. Tieto sa považovali za nedostatočné na zaistenie bezpečného a účinného používania EE/DRSP v špecifickej klinickej situácii. Predpokladá sa, že príručka k predpisovaniu by mala len malý vplyv na osvojenie a dodržiavanie informácií o výrobku.

Preto sa potenciál obmedziť trvanie liečby prostredníctvom navrhovaného programu na minimalizáciu rizík nepovažuje za reálny a dostatočne efektívny. Okrem toho bude v čase predpisovania existovať aj duálna potreba liečby akné, pričom pacientka bude potrebovať aj perorálnu antikoncepciu.

V skutočnosti predpisujúci lekár overí potrebu liečby akné na začiatku predpisovania. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh nepreukázal presvedčivým spôsobom, ako sa toto môže zabezpečiť počas liečby. Navyše, držiteľovi povolenia na uvedenie na trh sa nepodarilo preukázať, že keď uplynie potreba užívania perorálnej antikoncepcie, pacientky budú preradené na inú liečbu akné. Z tohto dôvodu pretrvávajú obavy z možného nepotrebného vystavenia EE/DRSP počas dlhšieho obdobia na indikáciu samotného akné a z toho, že aktivity navrhnuté na minimalizáciu rizika sú nedostatočné na zaistenie použitia EE/DRSP na indikáciu akné len u žien, ktoré žiadajú perorálnu antikoncepciu.

Na základe uvedeného zastáva výbor názor, že zahrnutie liečby acne vulgaris do indikácií by mohlo zbytočne zvýšiť používanie EE/DRSP oproti bezpečnejšej kombinovanej perorálnej antikoncepcii a že opatrenia na minimalizáciu rizík, ktoré by zabezpečili prijateľnú úroveň rizika, nie je možné v tejto klinickej situácii identifikovať.

Výbor CHMP preto dospel k záveru, že žiadosť o zmenu nespĺňa kritériá na schválenie, a odporúča zamietnutie zmeny znenia podmienok povolenia na uvedenie na trh pre všetky lieky uvedené v prílohe I.

Odôvodnenie zamietnutia

Keďže

- Výbor posúdil konanie o postúpenej veci podľa článku 6 ods. 12 nariadenia Komisie (ES) č. 1084/2003 pre etinylestradiol-drospirenón 24+4 a súvisiace názvy iniciované Talianskom a Švédskom. Tieto členské štáty usúdili, že schválenie zmeny by predstavovalo vážne riziko pre zdravie verejnosti, keďže sa celkový profil rizika a prínosu pre etinylestradiol-drospirenón 24+4 v navrhovanej indikácii nepovažuje za prijateľný vzhľadom na:
 - a) známe vyššie riziko žilových tromboembolických príhod (VTE) pri kombinovanej perorálnej antikoncepcii DRSP v porovnaní s kombinovanou perorálnou antikoncepciou obsahujúcou levonorgestrel (LNG);
 - b) potenciálne použitie lieku u žien, ktoré nie sú zahrnuté v cieľovej populácii.
- Výbor posúdil všetky dostupné predložené údaje o účinnosti a bezpečnosti.
- Výbor skonštatoval, že celková účinnosť EE/DRSP ako liečby acne vulgaris stredného stupňa u žien v reprodukčnom veku sa preukázala v dvoch štúdiách kontrolovaných placebom. Výbor zaznamenal účinnosť v znížení celkového počtu lézií.

- Výbor posúdil známy bezpečnostný profil EE/DRSP, najmä vyššie riziko spojené s VTE v porovnaní s inými dostupnými perorálnymi antikoncepciami.
- Výbor považoval za významné obavy vznesené členskými štátmi o pokračovaní používania EE/DRSP v liečbe akné stredného stupňa aj po uplynutí potreby antikoncepcie, pri ktorom nie je pomer prínosu a rizika prijateľný vzhľadom na riziko zriedkavých, no závažných nežiaducich udalostí vyvážených obmedzenými klinickými prínosmi. Výbor usúdil, že navrhované opatrenia na minimalizáciu rizík by nezaistili, aby sa používanie produktu obmedzilo na liečbu akné stredného stupňa len u žien, ktoré žiadajú antikoncepciu, a nebol schopný identifikovať iné opatrenia na minimalizáciu tohto rizika. Výbor preto dospel k záveru, že žiadosť o zmenu sa má zamietnuť. Výbor CHMP poznamenal, že na liečbu samotného akné sú dostupné iné možnosti liečby.

Následne výbor CHMP usúdil, že v súlade s článkom 32 ods. 4 smernice 2001/83/ES žiadosť o zmenu nespĺňa kritéria na schválenie, a odporúča zamietnutie zmeny znenia podmienok povolenia na uvedenie na trh pre etinylestradiol-drospirenón 24+4 a všetky súvisiace názvy (pozri prílohu I).