

## **Priloga II**

**Znanstveni zaključki in podlaga za zavrnitev, ki jih je predstavila Evropska  
agencija za zdravila**

## Znanstveni zaključki

### Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 in povezanih imen (glejte Prilogo I)

Zdravilo Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 je kombinirano peroralno kontracepcijsko sredstvo, ki vsebuje 20 µg etinilestradiola in 3 mg progestagen drospirenona (EE/DRSP).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, Bayer B.V., je 26. januarja 2009 po postopku z medsebojnim priznavanjem predložil vlogo za spremembo tipa II za zdravilo Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 in povezana imena (NL/H/1269, 1270/01/II/006), s katero je zahteval razširitev indikacije, tako da bi ta vključevala:

*„Peroralna kontracepcija za ženske z zmernimi vulgarnimi aknami. To zdravljenje ne izključuje zdravljenja bolnic s specifičnimi zdravili proti aknam, če je to potrebno.“*

v poglavju 4.1 „Terapevtske indikacije“ povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Rezultati učinkovitosti pri zdravljenju zmernih aken izhajajo iz dveh s placebom nadzorovanih študij, vključenih v poglavje 5.1 „Farmakodinamični podatki“ povzetka glavnih značilnosti zdravil.

Italija in Švedska sta 28. junija 2011 oziroma 29. junija 2011 sprožili napotitveni postopek v skladu s členom 6(12) Uredbe Komisije ES št. 1084/2003. Odbora CHMP sta zaprosili za mnenje, ali splošni profil med koristmi in tveganji zdravila Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 pri predlagani indikaciji velja za sprejemljivega, zlasti ob upoštevanju znanega večjega tveganja za venske tromboembolične dogodke pri uporabi kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstev z drospirenonom v primerjavi s kombiniranimi peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi, ki vsebujejo levonorgestrel (LNG). Postopek se je začel julija 2011.

Ob predložitvi odgovorov na seznam vprašanj odbora CHMP je imetnik dovoljenja za promet spremenil zahtevo za indikacijo in tako obnovil besedilo indikacije:

*„Zdravljenje zmernih vulgarnih aken samo pri ženskah, ki potrebujejo peroralno kontracepcijo.“*

Odbor CHMP je presodil vse razpoložljive podatke glede na zadnje uporabljeno besedilo indikacije.

## Učinkovitost

Akne so kožna bolezen lojnih mešičkov, ki se kaže kot lezije; te so lahko *vnetne* (tj. papule, pustule in noduli) ali *nevnetne* (tj. odprti ali zaprti komedoni).

V lasnih mešičkih, okuženih z aknami, potekajo najmanj štiri patofiziološki procesi: i) stimulacija delovanja žlez lojnic, pri kateri sodelujejo androgeni; ii) nenormalno roženenje, ki vodi v zamašitev mešičkov (in nastanek komedonov); iii) razmnoževanje bakterije *Propioni-bacterium acnes* (*P. acnes*) v notranjosti mešička; iv) vnetje.

Akne prizadenejo več kot 50 % najstnikov in se pogosto nadaljujejo tudi v odrasli dobi. Povprečna starost pri prvem posvetovanju o zdravljenju je 24 let, medtem ko se 10 % bolnikov začne zdraviti med 35. in 44. letom starosti. Po poročilih je mogoče poslabšanje v socialnem, psihološkem in čustvenem smislu kot posledica aken primerljivo s tistim pri epilepsiji, astmi, sladkorni bolezni in artritisu. Težave s samozavestjo, povezane z nastankom brazgotin, lahko trajajo vse življenje.

Akne po izrazitosti razvrščamo od blagih, zmernih in zmerno hudih do hudih, odvisno od prisotnosti lezij.

V podporo tej indikaciji so opravili dve (A25083 in A25152) multicentrični, dvojno slepi, randomizirani, s placebom nadzorovani študiji, v katerih so ocenili učinkovitost in varnost uporabe etinilestradiola/drospirenona pri ženskah z zmernimi vulgarnimi aknami.

Ocena splošne učinkovitosti etinilestradiola/drospirenona kot zdravljenja zmernih vulgarnih aken pri ženskah v rodni dobi, opažene v študijah A25083 in A25152, je pokazala statistično pomembne odzive na zdravljenje z etinilestradiolom/drospirenonom v primerjavi s placebom pri vseh štirih primarnih spremenljivkah učinkovitosti (vnetna lezija, nevnetna lezija in skupno število lezij ter ženske z oceno „čista koža“ ali „skoraj čista koža“ po lestvici ISGA) ter pri večini sekundarnih spremenljivk učinkovitosti (papule, pustule, zaprti in odprti komedoni). Populacija, ki je sodelovala v teh študijah, velja za značilno glede na ciljno populacijo za zdravljenje zmernih vulgarnih aken.

Po šestih mesecih zdravljenja je kombinacija etinilestradiola in drospirenona v primerjavi s placebom pokazala statistično in klinično pomembno 15,6-odstotno (49,3 % v primerjavi s 33,7 %) zmanjšanje vnetnih lezij, 18,5-odstotno (40,6 % v primerjavi z 22,1 %) zmanjšanje nevnetnih lezij in 16,5-odstotno (44,6 % v primerjavi z 28,1 %) zmanjšanje skupnega števila lezij. Poleg tega je večji delež bolnic, 11,8 % (18,6 % v primerjavi s 6,8 %), dobil oceno „čista koža“ ali „skoraj čista koža“ po lestvici (ISGA). Kot je navedeno zgoraj, se ti rezultati odražajo v razdelku o farmakodinamičnih podatkih v informacijah o zdravilu za kombinirana peroralna kontracepcijska sredstva, ki vsebujejo etinilestradiol in drospirenon.

## **Varnost**

Varnostni profil kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstev, ki vsebujejo etinilestradiol in drospirenon, za odobreno indikacijo je dobro znan. Najresnejša tveganja, povezana s tem zdravljenjem, so venski trombembolični dogodki in rak dojke:

### *Venski trombembolični dogodki*

Študija EURAS (študija pod evropskim vodstvom) v zvezi s tveganjem za venske trombembolične dogodke, povezanim s kombiniranimi peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi z etinilestradiolom in drospirenonom, ni mogla izključiti majhne razlike v venskih trombemboličnih dogodkih med drospirenonom in drugimi kombiniranimi peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi. Obseg tega relativnega tveganja je podoben obsegu, opaženem v prejšnjih študijah peroralnih kontracepcijskih sredstev z dezogestrelom/gestodonom v primerjavi s peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi, ki vsebujejo levonorgestrel. To so dopolnile študije primerov, ki so pokazale dosledne rezultate z od 2- do 3-krat večjim tveganjem pri uporabi drospirenona v primerjavi s peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi, ki vsebujejo levonorgestrel.

Na podlagi najnovejšega pregleda, ki ga je Delovna skupina za farmakovigilanco (PhVWP) zaključila januarja 2012, je bilo potrjeno, da so peroralna kontracepcijska sredstva z vsebnostjo drospirenona povezana z večjim tveganjem za venske trombembolične dogodke kot kombinirana peroralna kontracepcijska sredstva z vsebnostjo levonorgestrela ter da je tveganje morda podobno kot pri kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstvih z vsebnostjo dezogestrela in gestodena.

To je pomemben dejavnik, ki ga je treba upoštevati pri izbiri peroralnega kontracepcijskega sredstva ter ki lahko prepreči, da bi kombinirana peroralna kontracepcijska sredstva z etinilestradiolom in drospirenonom v klinični praksi veljala za prvo izbiro pri kontracepciji.

### *Rak dojke*

V zvezi s tveganjem za raka dojke je največja metaanaliza do zdaj, ki je zajela 53 297 žensk z rakom dojke in 100 239 kontrolnih oseb, pokazala, da je trenutna uporaba kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstev povezana z relativnim tveganjem (RT) 1,24 (95-odstotni interval zaupanja 1,15–1,33). Ko so podatke analizirali glede na starost ob prvi uporabi, se je izkazalo, da je tveganje za

raka dojke večje pri ženskah, ki so začele uporabljati peroralno kontracepcijo pred 20. letom, v primerjavi s tistimi, ki so jo začele uporabljati pozneje, RT = 1,22 (95-odstotni interval zaupanja 1,17–1,26; *Lancet* 1996).

Na splošno je varnostni profil peroralnih kontracepcijskih sredstev z etinilestradiolom in drospirenonom znan iz njihove uporabe v kontracepcijske namene ter je povezan z redkimi, vendar resnimi neželenimi učinki (in sicer venskimi tromboemboličnimi dogodki in rakom dojke). Tveganje za venske tromboembolične dogodke je pri peroralnih kontracepcijskih sredstvih z etinilestradiolom in drospirenonom večje v primerjavi z drugimi kombiniranimi peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi.

### **Ukrepi za obvladovanje tveganja**

Imetnik dovoljenja za promet je predložil program za obvladovanje tveganja, ki naj bi zagotovil varno uporabo kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstev, ki vsebujejo etinilestradiol in drospirenon, ter omejil morebitno izjemno uporabo po odobritvi zadevne indikacije.

O natančni vsebini predlaganega izobraževalnega programa naj bi se po odobritvi kombinirane indikacije dogovoril s pristojnimi nacionalnimi organi. Kot izobraževalno gradivo za zdravnike, ki bodo zdravilo predpisovali, so bila predlagana splošna sredstva (npr. predavanja, konference, simpoziji), namenjena zdravstvenim delavcem, s poudarkom na razmerju med koristmi in tveganji uporabe etinilestradiola/drospirenona pri ciljni populaciji, odvrčanju od izjemne uporabe in svetovanju bolnicam, da je zdravljenje zmernih aken z etinilestradiolom/drospirenonom omejeno na tiste, ki dejansko potrebujejo hormonsko kontracepcijo.

Poleg tega je za namen preverjanja učinkovitosti izobraževalnega programa s posledičnim preverjanjem prakse predpisovanja kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstev z etinilestradiolom/drospirenonom v Evropi predlagal dve študiji uporabe zdravila. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je tudi zavezal k nadaljnji izboljšavi in razširitvi izobraževalnega programa, če bi se v obeh študijah uporabe zdravila izkazalo, da je stopnja predpisovanja za zdravljenje zmernih aken pri ženskah, ki ne potrebujejo kontracepcije, več kot 10-odstotna.

Odbor CHMP je menil, da ukrepi za obvladovanje tveganja, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet, v praksi ne zadoščajo za zagotovitev varne in učinkovite uporabe etinilestradiola/drospirenona v teh specifičnih kliničnih okoliščinah. Ni pričakovati, da bi smernice za predpisovanje pomembno vplivale na upoštevanje informacij o zdravilu in na skladno ravnanje.

### **Splošna ocena koristi in tveganja**

Splošno učinkovitost etinilestradiola/drospirenona za zdravljenje zmernih vulgarnih aken pri ženskah v rodni dobi so dokazali z dvema s placebom nadzorovanima študijama, A25083 in A25152. Statistično pomemben odziv na zdravljenje z etinilestradiolom/drospirenonom v primerjavi s placebom so opazili pri vseh štirih primarnih spremenljivkah učinkovitosti (vnetna lezija, nevnetna lezija in skupno število lezij ter ženske z oceno „čista koža“ ali „skoraj čista koža“ po lestvici ISGA). Povprečna razlika, ki so jo opazili v zmanjšanju skupnega števila lezij med kombinacijo etinilestradiola in drospirenona ter placebom, je 16 %.

Varnostni profil kombinacije etinilestradiola in drospirenona je dobro znan iz uporabe kot peroralnega kontracepcijskega sredstva. Zdravljenje z etinilestradiolom in drospirenonom je povezano z venskimi tromboemboličnimi dogodki in rakom dojke. V zvezi s tem je najnovejša analiza varnosti, ki jo je januarja 2012 opravila Delovna skupina za farmakovigilanco, potrdila, da so peroralna kontracepcijska sredstva z vsebnostjo drospirenona povezana z večjim tveganjem za venske tromboembolične dogodke kot peroralna kontracepcijska sredstva z vsebnostjo levonorgestrela, ter da je tveganje morda podobno kot pri peroralnih kontracepcijskih sredstvih z vsebnostjo dezogestrela in gestodena. To je pomemben dejavnik pri predpisovanju peroralnih kontracepcijskih sredstev, ki lahko prepreči, da bi

kombinirana peroralna kontracepcijska sredstva z vsebnostjo etinilestradiola in drospirenona v klinični praksi veljala za prvo izbiro pri kontracepciji.

V zvezi s tveganjem za raka dojke so objavljeni podatki pokazali, da je trenutna uporaba kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstev povezana z relativnim tveganjem (RT) 1,24 (95-odstotni interval zaupanja 1,15–1,33). Poleg tega je tveganje za raka dojke večje pri ženskah, ki so začele uporabljati peroralno kontracepcijo pred 20. letom, v primerjavi s tistimi, ki so začele pozneje, RT = 1,22 (95-odstotni interval zaupanja 1,17–1,26; *Lancet* 1996).

Na splošno je varnostni profil peroralnih kontracepcijskih sredstev z etinilestradiolom in drospirenonom znan ter povezan z resnimi neželenimi učinki (venskimi trombemboličnimi dogodki in rakom dojke). Tveganje za venske trombembolične dogodke je pri peroralnih kontracepcijskih sredstvih z etinilestradiolom in drospirenonom večje v primerjavi z drugimi kombiniranimi peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi.

Ob upoštevanju vsega naštetega ter dejstva, da so akne pri mladih ženskah zelo pogosta bolezen, je Odbor izrazil zadržek, da bi koristen učinek, ki bi ga opazila bolnica ob uporabi kombinacije etinilestradiola in drospirenona, zmanjšal njeno motivacijo za prenehanje jemanja, ko ne bi več potrebovala kontracepcije; zato ne bi bilo mogoče zagotoviti, da bi bila uporaba zdravila omejena na zdravljenje zmernih vulgarnih aken samo pri ženskah, ki potrebujejo peroralno kontracepcijo. To je skrb vzbujajoče, saj je pri peroralnih kontracepcijskih sredstvih, ki vsebujejo drospirenon, tveganje za venski trombembolizem večje (za približno 2-krat) kot pri peroralnih kontracepcijskih sredstvih, ki vsebujejo levonorgestrel.

Odbor CHMP je pretehtal ukrepe za obvladovanje tveganja, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet, s katerimi naj bi zagotovili varno uporabo kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstev z etinilestradiolom/drospirenonom in omejili morebitno izjemno uporabo po odobritvi zadevne indikacije. V izobraževalnem programu in študijah uporabe zdravila je bilo namreč predlagano preverjanje učinkovitosti ukrepov. Ti so bili ocenjeni kot nezadostni za zagotovitev varne in učinkovite uporabe kombinacije etinilestradiola in drospirenona v specifičnih kliničnih okoliščinah v praksi. Ni pričakovati, da bi smernice za predpisovanje pomembno vplivale na upoštevanje informacij o zdravilu in na skladno ravnanje.

Potencial, da bi predlagani program za obvladovanje tveganja omejil trajanje zdravljenja, naj ne bi bil stvaren ali dovolj učinkovit. Poleg tega bo dvojna potreba po zdravljenju aken in uporabi peroralne kontracepcije obstajala v času, ko bo zdravilo predpisano. Tako bo zdravnik, ki predpisuje zdravilo, pred začetkom njegovega predpisovanja preveril, ali je potrebno zdravljenje aken, imetnik dovoljenja za promet pa ni predložil prepričljivih predlogov, kako bi bilo to mogoče zagotoviti tudi med zdravljenjem. Poleg tega imetnik dovoljenja za promet ni dokazal, da bodo bolnice prešle na zdravljenje z drugim zdravilom proti aknam, ko ne bodo več potrebovale peroralne kontracepcije. Zato ostaja skrb vzbujajoče, da bodo morda bolnice dalj časa po nepotrebni izpostavljenosti kombinaciji etinilestradiola in drospirenona samo zaradi indikacije aken ter da predlagane dejavnosti za obvladovanje tveganja niso dovolj, da bi zagotovile uporabo etinilestradiola in drospirenona za indikacijo aken samo pri ženskah, ki potrebujejo peroralno kontracepcijo.

Na podlagi zgoraj navedenega je Odbor sprejel mnenje, da bi vključitev zdravljenja vulgarnih aken v indikacijo lahko po nepotrebni povečala uporabo kombinacije etinilestradiola in drospirenona v primerjavi z varnejšim kombiniranim peroralnim kontracepcijskim sredstvom ter da ni mogoče opredeliti ukrepov za zmanjševanje tveganja, ki bi v teh kliničnih okoliščinah lahko zagotovili njegovo sprejemljivo raven.

Zato je odbor CHMP zaključil, da vloga za spremembo ne izpolnjuje meril za odobritev, in priporočil zavrnitev spremembe pogojev dovoljenja za promet z vsemi zdravili, navedenih v Prilogi I.

## Razlogi za zavrnitev

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je obravnaval postopek v skladu s členom 6(12) Uredbe Komisije (ES) št. 1084/2003 za zdravilo Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 in povezana imena, ki sta ga sprožili Italija in Švedska. Ti državi članici sta menili, da bi odobritev spremembe pomenila resno tveganje za javno zdravje na podlagi tega, da je bil splošni profil med koristmi in tveganji zdravila Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 za predlagano indikacijo ocenjen kot nesprejemljiv ob upoštevanju:
  - a) znanega večjega tveganja za venske trombembolične dogodke pri uporabi kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstev z drospirenonom v primerjavi s kombiniranimi peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi z levonorgestrelom;
  - b) možnosti, da bi zdravilo uporabljale ženske, ki niso del ciljne populacije;
- Odbor je upošteval vse predložene podatke, povezane z učinkovitostjo in varnostjo;
- Odbor je opazil, da je bila splošna učinkovitost etinilestradiola/drospirenona za zdravljenje zmernih vulgarnih aken pri ženskah v rodni dobi dokazana v dveh s placebom nadzorovanih študijah. Prepoznal je učinkovitost pri zmanjšanju skupnega števila lezij;
- Odbor je upošteval znani varnostni profil kombinacije etinilestradiola in drospirenona, zlasti večje tveganje, povezano z venskimi trombemboličnimi dogodki, v primerjavi z drugimi peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi, ki so na voljo na trgu;
- Odbor je odobral pomisleke, ki sta jih sporočili državi članici v zvezi z nadaljevanjem uporabe etinilestradiola/drospirenona za zdravljenje zmernih aken, ko kontracepcija ni več potrebna, pri čemer razmerje med koristmi in tveganji ni sprejemljivo glede na to, da je tveganje za redke, ampak hude neželene učinke združeno z omejeno klinično koristjo. Odbor je menil, da predlagani ukrepi za obvladovanje tveganja ne bi zagotovili, da bi bila uporaba zdravila omejena na zdravljenje zmernih aken samo pri ženskah, ki potrebujejo peroralno kontracepcijo, in tudi ni zmožni opredeliti drugih ukrepov, ki bi to tveganje zmanjšali. Zato je zaključil, da je vloga za spremembo treba zavrniti. Omenil je tudi, da so na voljo druga zdravila, namenjena samo zdravljenju aken,

je odbor CHMP v skladu s členom 32(4) Direktive 2001/83/ES zaključil, da vloga za spremembo ne izpolnjuje meril za odobritev, ter priporočal zavrnitev spremembe pogojev dovoljenja za promet z zdravilom Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 in povezanimi imeni (glejte Prilogo I).