

Bilaga II

EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till avslag

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 och associerade namn (se bilaga I)

Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 är ett kombinerat oralt preventivmedel (COC) som innehåller etinylestradiol 20 µg och gestagenet drospirenon 3 mg (EE/DRSP).

Innehavaren av godkännandet för försäljning, Bayer B.V., lämnade in en typ II-ändring genom förfarandet för ömsesidigt erkännande för Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 och associerade namn (NL/H/1269, 1270/01/II/006) den 26 januari 2009, i avsikt att ansöka om att utvidga indikationerna till:

“Oralt preventivmedel för kvinnor med måttlig acne vulgaris. Denna behandling utesluter inte patienter från specifik acnebehandling om så behövs.”

i avsnitt 4.1 “Terapeutiska indikationer” i produktresumén.

Effektresultaten vid behandling av måttlig acne kommer från två placebokontrollerade studier som ingår i avsnitt 5.1 “Farmakodynamiska egenskaper” i produktresumén.

Den 28 juni 2011 och 29 juni 2011 inledde Italien respektive Sverige ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 6.12 i kommissionens förordning (EG) nr 1084/2003. CHMP ombads uttala sig om huruvida den totala nytta-riskprofilen för Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 vid den föreslagna indikationen ansågs godtagbar, särskilt mot bakgrund av den kända större risken för venösa tromboemboliska händelser för DRSP-COC jämfört med levonorgestrel (LNG)-COC, och inledde förfarandet i juli 2011.

Med inlämnandet av svaren på CHMP:s frågelista ändrade innehavaren av godkännande för försäljning ansökan om indikationen och återgick till följande indikation:

“Behandling av måttlig acne vulgaris enbart hos kvinnor som väljer en oral preventivmetod”.

CHMP beaktade samtliga tillgängliga uppgifter med tanke på ordalydelsen i den sökta indikationen.

Effekt

Acne är en hudsjukdom i talgfolliklarna som visar sig med lesioner som antingen är *inflammerade* (dvs. papula, pustel och nodulus) eller *icke-inflammerade* (dvs. öppna eller slutna komedon).

Minst fyra patofysiologiska händelser inträffar inuti hårfolliklar som är infekterade med acne: i) androgenförmedlad stimulering av talgkörtelns aktivitet, ii) onormal keratinisering som leder till follikulär igensättning (komedonbildning), iii) spridning av bakterien *Propioni-bacterium acnes* (*P. acnes*) inuti follikeln, iv) inflammation.

Acne drabbar över 50 procent av tonåringarna men fortsätter ofta upp i vuxen ålder. Den genomsnittliga åldern när behandling söks är 24 år, där 10 procent av behandlingsbesöken görs mellan 35 och 44 års ålder. De negativa sociala, psykologiska och känslomässiga följderna av acne har rapporterats likna de som förknippas med epilepsi, astma, diabetes och artrit. Ärrbildning kan leda till livslånga problem med självkänslan.

Klassificeringen av acnes svårighetsgrad går från lindrig, måttlig, måttligt svår till svår beroende på förekomsten av lesioner.

Som stöd för denna indikation utfördes två (A25083 och A25152) multicenter, dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade studier för att utvärdera effekt och säkerhet av EE/DRSP hos kvinnor med måttlig acne vulgaris.

Den totala effektbedömningen av EE/DRSP som behandling för måttlig acne vulgaris hos kvinnor i reproduktiv ålder som sågs under studierna A25083 och A25152 visar på statistiskt signifikanta svar på behandling med EE/DRSP jämfört med placebo i alla fyra primära effektvariabler (inflammatorisk lesion, icke-inflammatorisk lesion, totalt antal lesioner, samt kvinnor med resultatet "klar" eller "nästan klar" på ISGA-skalan), liksom de flesta sekundära effektvariabler (papula, pustel, slutna och öppna komedon). Populationen i studierna anses representativ för respektive målpopulation för behandling av måttlig acne vulgaris.

Efter sex månaders behandling visade EE/DRSP en statistiskt och kliniskt signifikant minskning jämfört med placebo, på 15,6 procent (49,3 procent mot 33,7 procent) av inflammatoriska lesioner, 18,5 procent (40,6 procent mot 22,1 procent) av icke-inflammatoriska lesioner, samt 16,5 procent (44,6 procent mot 28,1 procent) av totalt antal lesioner. Dessutom visade en högre procentandel patienter, 11,8 procent (18,6 procent mot 6,8 procent), ett "klar" eller "nästan klar" resultat på skalan Investigator's Static Global Assessment (ISGA). Som nämnts återges dessa resultat i avsnittet om farmakodynamiska egenskaper i produktinformationen till EE/DRSP- COC.

Säkerhet

Säkerhetsprofilen för EE/DRSP – COC vid den godkända indikationen är välkänd. De allvarligaste riskerna som förknippas med behandlingen är venös tromboembolism (VTE) och bröstcancer:

Venös tromboembolism (VTE)

Vad gäller den VTE-risk som är förknippad med EE/DRSP-COC kunde inte EURAS-studien (EU-ledd studie) utsluta en minimal skillnad i VTE-risk mellan drospirenon och andra kombinerade orala preventivmedel. Storleken på denna relativa risk liknar den som har setts vid tidigare studier av orala preventivmedel med desogestrel/gestoden jämfört med LNG-innehållande orala preventivmedel. Detta bekräftades genom fallkontrollstudier som visade samstämmiga resultat med en två- till trefaldigt ökad risk för drospirenon jämfört med LNG-innehållande orala preventivmedel.

Den senaste granskningen av arbetsgruppen för biverkningsbevakning (PhVWP) som slutfördes i januari 2012 bekräftade att DRSP-innehållande orala preventivmedel är förknippade med en högre VTE-risk än levonorgestrelinnehållande COC och att risken kan likna den för desogestrel-/gestodeninnehållande COC.

Detta är en viktig faktor som behöver vägas in vid valet av orala preventivmedel och kan i den kliniska praxisen förhindra att EE/DRSP-COCs ses som ett förstahandsval av preventivmedel.

Bröstcancer

Beträffande bröstcancerrisken visade den hittills största metaanalysen, där 53 297 kvinnor med bröstcancer och 100 239 kontroller ingick, att det nuvarande bruket av kombinerade orala preventivmedel är förknippat med en relativ risk (RR) på 1,24 (95-procentigt konfidensintervall 1,15–1,33). Vid analys av data efter ålder vid första användning hade kvinnor som började använda orala preventivmedel före 20 års ålder dessutom en högre bröstcancerrisk än de som började senare, RR = 1,22 (95-procentigt konfidensintervall 1,17–1,26; *Lancet 1996*).

Totalt sett är säkerhetsprofilen för EE/DRSP orala preventivmedel känd från dess användning som oral preventivmetod och förknippad med sällsynta men allvarliga oönskade händelser (dvs. VTE och bröstcancer). Den VTE-förknippade risken är högre för EE/DRSP orala preventivmedel jämfört med andra kombinerade orala preventivmedel.

Riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade in ett riskminimeringsprogram för att säkerställa en säker användning av EE/DRSP COC och begränsa eventuell icke-avsedd användning efter godkännande av den sökta indikationen.

Det specifika innehållet i det föreslagna utbildningsprogrammet skulle avtalas med de nationella behöriga myndigheterna efter godkännande av den kombinerade indikationen. Allmänna verktyg (t.ex. föreläsningar, konferenser, symposier) inriktade på vårdgivare föreslogs som utbildningsmaterial för förskrivare genom att lyfta fram nyttan/risken med att använda EE/DRSP till målpopulationen, motverka icke-avsedd användning samt för patienterna betona att behandling av måttlig acne med EE/DRSP är begränsad till patienter som verkligen behöver en hormonell preventivmetod.

Dessutom föreslogs två studier av läkemedelsanvändning för att övervaka utbildningsprogrammets effektivitet med den efterföljande övervakningen av förskrivningspraxisen för EE/DRSP-COC i Europa. Innehavaren av godkännande för försäljning åtog sig även att förbättra och ytterligare utöka utbildningsprogrammet om förskrivningstalen för behandling av måttlig acne hos kvinnor som inte väljer en preventivmetod överskred 10 procent i båda studierna av läkemedelsanvändning.

CHMP fann att de riskminimeringsåtgärder som innehavaren av godkännande för försäljning föreslagit inte tillräckligt säkerställer en säker och effektiv användning av EE/DRSP i den specifika sökta kliniska situationen. Förskrivningsriktlinjerna förväntas inte i någon högre grad påverka hur produktinformationen accepteras och efterlevs.

Övergripande nytta-riskbedömning

Den totala effekten av EE/DRSP som behandling för måttlig acne vulgaris hos kvinnor i reproduktiv ålder visades i de två placebokontrollerade studierna A25083 och A25152. Statistiskt signifikanta svar på behandling med EE/DRSP jämfört med placebo sågs i alla fyra primära effektvariabler (inflammatorisk lesion, icke-inflammatorisk lesion, totalt antal lesioner, samt kvinnor med ett "klar" eller "nästan klar" resultat på ISGA-skalan). Den genomsnittliga skillnaden i minskning av totalt antal lesioner är 16 procent mellan EE/DRSP och placebo.

Säkerhetsprofilen för EE/DRSP är känd från dess användning som oral preventivmetod. Behandling med EE/DRSP är förknippad med venös tromboembolism (VTE) och med bröstcancerrisker. I detta sammanhang bekräftade en aktuell säkerhetsgranskning som arbetsgruppen för biverkningsbevakning (PhVWP) utförde i januari 2012 att DRSP-innehållande orala preventivmedel är förknippade med en högre VTE-risk än levonorgestrelinnehållande orala preventivmedel och att risken kan likna den för desogestrel-/gestodeninnehållande orala preventivmedel. Detta är en viktig faktor vid förskrivning av orala preventivmedel och kan i klinisk praxis förhindra att EE/DRSP-COCs ses som ett förstahandsval av preventivmedel.

Vad gäller bröstcancerrisken så visade publicerade data att nuvarande bruk av kombinerade orala preventivmedel är förknippat med en relativ risk (RR) på 1,24 (95-procentigt konfidensintervall 1,15–1,33). Dessutom hade kvinnor som började använda orala preventivmedel före 20 års ålder en högre bröstcancerrisk än de som började senare, RR = 1,22 (95-procentigt konfidensintervall 1,17–1,26; *Lancet* 1996).

Totalt sett är säkerhetsprofilen för EE/DRSP orala preventivmedel känd och förknippad med allvarliga oönskade händelser (dvs. VTE och bröstcancer). Den VTE-förknippade risken är högre för EE/DRSP orala preventivmedel jämfört med andra kombinerade orala preventivmedel.

Med hänsyn till ovanstående och det faktum att acne är mycket vanligt bland unga kvinnor påpekade kommittén att en gynnsam effekt som patienten märkt vid användningen av EE/DRSP skulle minska motivationen att avbryta intaget när behovet av en preventivmetod upphör. Detta skulle göra det

omöjligt att säkerställa att läkemedlets användning begränsas till behandling av måttlig acne vulgaris enbart hos kvinnor som väljer en oral preventivmetod. Detta är ett problem eftersom risken för venös tromboembolism för drospirenoninnehållande orala preventivmedel är högre (cirka 2 gånger) än för levonorgestrelinnehållande orala preventivmedel.

CHMP beaktade de riskminimeringsåtgärder som innehavaren av godkännande för försäljning föreslog för att säkerställa en säker användning av EE/DRSP COC och begränsa eventuell icke-avsedd användning efter godkännande av den sökta indikationen, nämligen det utbildningsprogram och de studier av läkemedelsanvändning som föreslagits för att övervaka åtgärdernas effektivitet. Dessa ansågs inte tillräckliga för att säkerställa en säker och effektiv användning av EE/DRSP i den specifika kliniska situationen. Förskrivningsriktlinjerna förväntas inte i någon högre grad påverka hur produktinformationen accepteras och efterlevs.

Potentialen att begränsa behandlingens duration genom det föreslagna riskminimeringsprogrammet anses därför inte realistisk eller tillräckligt effektiv. Dessutom kommer det vid förskrivningstidpunkten att finnas dubbelt behovet av acnebehandling medan patienten också behöver en oral preventivmetod. Förskrivaren kommer faktiskt att kontrollera behovet av acnebehandling vid förskrivningsperiodens början. Innehavaren av godkännande för försäljning har inte övertygande visat hur detta kan säkerställas under behandling. Därtill lyckades inte innehavaren av godkännande för försäljning visa att patienterna kommer att byta till andra acnebehandlingar när väl behovet av en oral preventivmetod upphör. Potentialen för onödig exponering för EE/DRSP under längre perioder för endast acneindikationen är därför fortfarande en källa till oro liksom att de föreslagna riskminimeringsåtgärderna inte tillräckligt säkerställer att EE/DRSP för acneindikationen används enbart av kvinnor som väljer en oral preventivmetod.

Mot denna bakgrund anser kommittén att inbegripandet av behandling av acne vulgaris i indikationen i onödan kan öka användningen av EE/DRSP i förhållande till säkrare kombinerade orala preventivmetoder och att minimeringsåtgärder som kunde säkerställa en acceptabel risknivå i denna kliniska situation inte kunde identifieras.

CHMP fann därför att ändringsansökan inte uppfyller kriterierna för godkännande och rekommenderar att ändringen av villkoren för godkännandet för försäljning för samtliga läkemedel i bilaga I avslås.

Skäl till avslag

- Kommittén beaktade förfarandet enligt artikel 6.12 i kommissionens förordning (EG) nr 1084/2003 för Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 och associerade namn som hade inletts av Italien och Sverige. Dessa medlemsstater ansåg att godkännandet av ändringen utgjorde en allvarlig risk för folkhälsan till följd av att den totala nytta-riskprofilen för Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 vid den föreslagna indikationen inte ansågs godtagbar mot bakgrund av följande:
 - a) Den kända större risken för venösa tromboemboliska händelser för DRSP-COC jämfört med levonorgestrel (LNG)-COC.
 - b) Den potentiella användningen av produkten hos kvinnor som inte ingår i målpopulationen.
- Kommittén har beaktat alla tillgängliga uppgifter som lämnats in om effekt och säkerhet.
- Kommittén noterade att den totala effekten av EE/DRSP som behandling för måttlig acne vulgaris hos kvinnor i reproduktiv ålder visades i två placebokontrollerade studier. CHMP godkände effekten vid minskning av totalt antal lesioner.

- Kommittén har beaktat den kända säkerhetsprofilen för EE/DRSP, i synnerhet den högre risken som är förknippad med VTE jämfört med andra tillgängliga orala preventivmedel.
- Kommittén fann att medlemsstaterna hade relevanta farhågor om den fortsatta användningen av EE/DRSP vid behandling av måttlig acne när en preventivmetod inte längre behövs för vilken nytta-riskförhållandet inte kan accepteras med tanke på risken för sällsynta men allvarliga oönskade händelser jämfört med de begränsade kliniska fördelarna. Kommittén fann att de föreslagna riskminimeringsåtgärderna inte skulle säkerställa att läkemedlets användning kunde begränsas till behandling av måttlig acne enbart hos kvinnor som väljer en oral preventivmetod och kunde inte identifiera andra riskminimeringsåtgärder som skulle minska en sådan risk. Kommittén drog därför slutsatsen att ändringsansökan skulle avslås. CHMP noterade att det finns andra tillgängliga behandlingsalternativ för att behandla acne ensamt.

CHMP fann därför i enlighet med artikel 32.4 i direktiv 2001/83/EG att ändringsansökan inte uppfyller kriterierna för godkännande och rekommenderar att ändringen av villkoren för godkännandet för försäljning för Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 och associerade namn (bilaga I) avslås.