

Příloha II

**Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek pro podmíněčné zachování
rozhodnutí o registraci**

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek pro podmíněčné zachování rozhodnutí o registraci

Po zvážení doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv (PRAC) ze dne 16. května 2013 týkajícího se léčivých přípravků obsahujících cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg) souhlasí koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh) s příslušným doporučením uvedeným dále:

Celkový souhrn vědeckého hodnocení léčivého přípravku / léčivých přípravků obsahujících cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg), které provedl výbor PRAC

V lednu 2013 přijala Francouzská státní agentura pro bezpečnost léků (ANSM) rozhodnutí pozastavit ve Francii během tří měsíců prodej léčivých přípravků obsahujících cyproteron acetát / ethinylestradiol (CPA/EE) (2 mg / 0,035 mg). ANSM se domnívá, že riziko žilní a arteriální tromboembolie (VTE a ATE) převažuje přínosy léčby akné.

Vzhledem k výše uvedenému požádala Francie dne 4. února 2013 výbor PRAC v souladu s článkem 107i směrnice 2001/83/ES¹, aby posoudil výše uvedené obavy týkající se tromboembolie a její vliv na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg) a vyjádřil svůj názor na opatření, která jsou nezbytná pro zajištění bezpečného a účinného užívání, a zda by rozhodnutí o registraci tohoto přípravku mělo být zachováno, změněno, pozastaveno nebo staženo.

Cyproteron acetát dosahuje svého antiandrogenního účinku bloádou receptorů pro androgeny. Rovněž snižuje syntézu androgenů prostřednictvím negativní zpětné vazby na osu hypotalamus-hypofýza-ovaria.

Přípravek byl nejprve schválen v Německu v roce 1985 a poté v ostatních zemích EU. Znění indikace léčivých přípravků obsahujících cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg) se mezi členskými státy EU liší. Obecně jsou léčivé přípravky obsahující cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg) schváleny k léčbě androgenních příznaků u žen, jako jsou silné formy akné, seborea a mírné formy hirsutismu. V některých členských státech je schválen také u alopecie androgenetica.

Kombinace cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg) působí současně jako hormonální antikoncepce.

O léčivých přípravcích obsahujících cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg) je známo, že zvyšují riziko tromboembolických příhod (TE). V červenci 2002 pracovní skupina pro farmakovigilanci (PhVWP) prodiskutovala zvýšené riziko žilní (VTE) a arteriální tromboembolie (ATE) a došla k závěru, že by užívání cyproteron acetátu / ethinylestradiolu (2 mg / 0,035 mg) mělo být omezeno s ohledem na tromboembolické příhody. Znění odsouhlasené pracovní skupinou pro farmakovigilanci je zcela uplatňováno jen v 11 členských státech.

Tromboembolické příhody jsou nežádoucí příhody, ke kterým obvykle dochází v žilách dolních končetin (hluboká žilní trombóza). Pokud není stanovena diagnóza a zahájena léčba nebo pokud nemá trombóza žádné jasné příznaky, může sraženina cestovat vzhůru do plic (plicní embolie) nebo do mozku (mozková embolie). Reálnou možností je chybná diagnóza, protože TE má nejasné příznaky a v populaci zdravých mladých žen je vzácnou příhodou. Celkově může být VTE smrtelná v 1–2 % případů.

¹ Francouzská hodnotící zpráva z února 2013 o odůvodnění zahájení postupu podle článku 107i směrnice 2001/83/ES o cyproteronu/ ethinylestradiolu (2 mg / 0,035 mg), představená Francouzskou státní agenturou pro bezpečnost léků, Francie

Známé rizikové faktory VTE zahrnují prodělanou VTE, těhotenství, úraz, operaci, imobilizaci (např. po operaci nebo při dlouhých letech), obezitu a kouření (tj. všechny situace, kdy vzniká protrombogenní stav). Riziko zvyšují také určité vrozené trombofilické poruchy. V informacích o přípravku je u těchto přípravků proto doporučeno ověření osobní a rodinné anamnézy VTE ještě před předepsáním léčivých přípravků obsahujících EE (např. kombinované perorální antikoncepce (COC)).

Bylo prokázáno, že riziko VTE je nejvyšší během prvního roku, kdy žena začne užívat hormonální antikoncepci, nebo kdy ji začne znovu užívat po určitém období, kdy ji neužívala, trvajícím alespoň jeden měsíc (Dinger a kol., 2007). Po počátečním zvýšení rizika (první rok) riziko klesá na konstantní nižší míru.

Při léčbě akné se používají topické přípravky, pokud je akné mírné nebo střední závažnosti bez hyperandrogenního stavu. Zahrnují benzoylperoxid, retinoidy, antibiotika, kyselinu salicylovou a kyselinu azelainovou. Alternativní léčbou středně závažného až závažného akné je dlouhodobé podávání antibiotik (topické nebo systémové), keratolytik a retinoidů (topických nebo systémových se známými riziky teratogenity, které vyžadují plán zabránění početí a pravidelné vyšetření jaterních funkcí). Dále je známa i jiná alternativní farmakologická léčba závažných androgenních příznaků (zejm. hirsutismu).

Klinická bezpečnost

Výbor PRAC přezkoumal všechny dostupné údaje z klinických studií, farmakoepidemiologických studií, publikované literatury, zkušenosti s bezpečností přípravků obsahujících cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg) po jejich uvedení na trh i údaje předložené všemi zúčastněnými stranami, zejména s ohledem na tromboembolické příhody.

a. Tromboembolické příhody

Klinické studie

Pro zhodnocení žilních a arteriálních účinků z klinických studií s CPA/EE jsou zde uváděny pouze klinické studie, které dokládají nežádoucí příhody.

Držitel rozhodnutí o registraci originálního přípravku sponzoroval 10 klinických studií III. fáze, které poskytly informace o bezpečnosti těchto léčivých přípravků. Celkový počet exponovaných pacientek v těchto studiích dosáhl 2 455.

S výjimkou zprávy ze studie AI58 nebyly u pacientek v 10 klinických studiích s CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) sponzorovaných držitelem rozhodnutí o registraci hlášeny žádné případy VTE nebo ATE. Ve studii AI58 se u jedné pacientky s CPA/EE rozvinula VTE.

Držitel rozhodnutí o registraci provedl systematický přehled vědecké literatury (uzávěrka:

4. února 2013) v databázích MEDLINE, EMBASE, Derwent Drug File a BIOSIS Previews zahrnující klinické studie týkající se kardiovaskulárních onemocnění a CPA/EE (2 mg / 0,035 mg). V žádné ze 118 nalezených klinických studií popsaných ve vědecké literatuře nebyl hlášen žádný případ žilní nebo arteriální tromboembolie / kardiovaskulární příhody v průběhu studie.

Bezpečnostní studie věnované doзору po uvedení přípravku na trh

V současnosti probíhají dvě rozsáhlé studie věnované doзору po uvedení přípravku na trh, které přinášejí údaje o incidenci příhod při užívání léčivých přípravků obsahujících CPA/EE (2 mg / 0,035 mg). Tyto studie (INAS-OC a INAS-SCORE) zkoumají bezpečnost kombinovaných perorálních antikoncepčních přípravků YAZ (3 mg drospirenonu / 0,020 mg ethinylestradiolu), resp. Qlaira (dienogest / estradiol valerát, v harmonickém dávkovacím režimu). Hormonální přípravky obsahující CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) jsou v těchto studiích součástí ramen s komparátory. V obou

studiích byly všechny zařazené ženy, kterým byla předepsána perorální antikoncepce, při vstupu do studie dotázány na důvod preskripce (poté, co jim byl přípravek předepsán). Vzhledem k observační povaze těchto dvou studií porovnávajících kombinované perorální antikoncepční přípravky nově uvedené na trh se skupinou komparátorů není skupina komparátorů omezena na určité perorální kombinace hormonů. Zdravotničtí pracovníci zahrnují do studií také uživatelky CPA/EE (2 mg / 0,035 mg), protože v mnoha evropských zemích je kombinace CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) uvedena jako antikoncepce pro ženy vyžadující léčbu kožních chorob vázaných na androgeny.

INAS-OC

INAS-OC je prospektivní neintervenční studie aktivního sledování určená k posouzení rizika krátkodobého a dlouhodobého užívání přípravků YAZ (3 mg drospirenonu / 0,020 mg ethinylestradiolu), Yasmin (3 mg drospirenonu / 0,030 mg ethinylestradiolu) a perorálních antikoncepčních přípravků a CPA/EE (2 mg / 0,035 mg), provedená v 6 evropských zemích a ve Spojených státech amerických. Primárními sledovanými parametry jsou kardiovaskulární příhody, zejména incidence VTE a ATE během užívání perorální antikoncepce. Do studie bylo zařazeno celkem 1 672 uživatelek přípravků obsahujících CPA/EE (2 mg / 0,035 mg), což představuje 7,5 % celkové populace ve studii.

V této studii 60 % žen, kterým byl předepsán přípravek obsahující CPA/EE, v dotazníku při vstupu do studie přímo uvedlo, že jim byl CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) předepsán z důvodu akné a/nebo syndromu polycystických ovarií (PCOS). To přesto, že kritéria pro zařazení do studie jednoznačně požadovala výběr pacientek, u nichž byla antikoncepce původním důvodem návštěvy u lékaře. Skutečnost, že ženy uváděly souvislost s akné/PCOS, ukazuje, že potřebu léčit kožní choroby / hyperandrogenismus dané ženy specificky probíraly během návštěvy u lékaře a že tato potřeba vedla k preskripci CPA/EE (2 mg / 0,035 mg).

INAS-SCORE

Studie INAS-SCORE byla zahájena po uvedení přípravku Qlaira na trh (dienogest / estradiol valerát, harmonický dávkovací režim) v Evropě (září 2009) a v USA (říjen 2010) a jedná se o prospektivní neintervenční studii bezpečnosti přípravku po jeho schválení, která probíhá ve Francii, Itálii, Německu, Polsku, Rakousku, Spojeném království, Švédsku a USA. Studie (která stále probíhá) se snaží posoudit rizika krátkodobého a dlouhodobého užívání přípravku Qlaira (dienogest / estradiol valerát, harmonický režim) a perorálních antikoncepčních přípravků obsahujících CPA/EE (2 mg / 0,035 mg).

Podle 6. předběžné zprávy z této probíhající studie bylo do studie zařazeno celkem 1 094 uživatelek přípravků obsahujících CPA, což představuje 5,5 % celkové populace ve studii.

V této studii si téměř 67 % žen, kterým byl předepsán přípravek obsahující CPA, po rozhovoru se svým lékařem pamatovalo, že jim byl tento přípravek předepsán z důvodu akné a/nebo PCOS, což znamená, že kožní choroba byla během návštěvy u lékaře probírána a byla uvedena jako hlavní důvod preskripce CPA/EE (2 mg / 0,035 mg).

Držitel rozhodnutí o registraci uvedl, že údaje z těchto dvou studií ukazují, že i v případech, kdy je prvotním důvodem návštěvy u lékaře téměř určitě antikoncepce, 63 % preskripcí CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) si samy pacientky spojují s akné a/nebo jinými hyperandrogenními stavy. Aby bylo možné zjistit skutečný podíl, bylo by nutné dotázat se přímo předepisujícího lékaře. Takové údaje neshromažďovala žádná studie, a proto je při interpretaci výsledků nutné mít na paměti toto omezení dané návrhem studie.

Kohortové studie

Držitel rozhodnutí o registraci poskytl přehled 6 kohortových studií (z nichž byla u 2 provedena vložená analýza případů a kontrol) a 7 studií případů a kontrol, které hodnotily riziko VTE spojené s CPA/EE,

a jednu kohortovou studii, která hodnotila riziko ATE spojené s CPA/EE. V těchto studiích bylo riziko VTE u uživatelů CPA/EE porovnáváno s rizikem VTE u žen, které antikoncepci neužívaly, i u různých typů kombinované perorální antikoncepce (COC). Nebyly předloženy žádné údaje porovnávající bezpečnost se schválenými přípravky k léčbě akné/hirsutismu/PCOS.

Žádná ze studií nepřináší informaci o mortalitě na VTE u uživatelů CPA/EE s výjimkou Seamanovy studie z roku 2003, která uvádí, že žádný ze 179 případů VTE zahrnujících 23 případů u uživatelů CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) nebyl smrtelný.

Riziko VTE při užívání CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) hodnotilo několik observačních studií. Studie vykazaly značné rozdíly v relativním riziku při porovnání s ženami bez perorální antikoncepce nebo s jinou COC a v absolutním riziku VTE. První studie uváděly, že riziko (idiopatické) VTE u uživatelů CPA/EE je vyšší v porovnání s uživatelkami COC obsahující levonorgestrel, resp. běžnou COC, s nízkou dávkou estrogenu (< 50 µg) (Vasilakis-Scaramozza & Jick 2001, Seaman a kol., 2003). Následující studie (Lidegaard a kol., 2003, Seaman a kol., 2004), z nichž se druhá uvedená zaměřovala na otázku zavádějících faktorů, dospěly k závěru, že absolutní riziko VTE u žen, které užívají CPA/EE, není významně vyšší než u žen na COC. Novější studie, které hodnotily riziko VTE u uživatelů různých COC a CPA/EE (včetně Lidegaard 2009, Hylckama 2009), vykazovaly natolik zásadní metodologické vady (chybějící údaje o zavádějících faktorech), že vyvstaly otázky o platnosti jejich závěrů. Navíc se může značně lišit způsob užívání CPA/EE a COC při perorální antikoncepci.

U přípravku CPA/EE (2 mg / 0,035 mg), který je indikován k léčbě chorob vázaných na androgeny jako akné a u kterého etiketa uvádí, že ho lze vysadit po zmírnění příznaků a opět nasadit, pokud se příznaky vrátí, je pravděpodobnější přerušení léčby a její opětovné zahájení. Jak prokázaly poslední údaje, opětovné zahájení nebo změna COC po přerušení podávání jsou spojeny se zvýšením rizika. Celkově neexistují jednoznačné důkazy vyššího rizika VTE u CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) v porovnání s COC, včetně přípravků obsahujících levonorgestrel.

Epidemiologické studie naznačují souvislost mezi užíváním COC obecně a zvýšeným rizikem arteriálních trombotických a tromboembolických chorob, jako je infarkt myokardu, a cerebrovaskulárních příhod. K těmto příhodám dochází vzácně. Arteriální tromboembolické příhody mohou být život ohrožující nebo mohou mít smrtelné následky. Existuje jen velmi málo údajů o arteriálních trombotických a tromboembolických chorobách u CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) nebo u samotného cyproteron acetátu. V nedávné studii (Lidegaard, 2012) ukázala komparativní analýza stejnou míru relativního rizika trombotických cévních mozkových příhod a infarktu myokardu u různých gestagenů včetně levonorgestrelu a u žen, které perorální antikoncepci neužívají, přičemž neukázala žádné rozdíly mezi jednotlivými gestageny. Navíc u CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) v porovnání se ženami, které perorální antikoncepci neužívají, nebylo dosaženo ani statistické významnosti.

Hlášení po uvedení přípravku na trh

Tromboembolické příhody jsou známé vzácné nežádoucí účinky spojené s užíváním přípravků obsahujících estrogen-gestagen včetně CPA/EE (2 mg / 0,035 mg).

Držitel rozhodnutí o registraci originálního přípravku předložil v rámci každoročních pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) CPA/EE informace o tromboembolických příhodách. Podle poslední PSUR (týkající se období 1. června 2011 – 31. května 2012, údaje o uzávěrce (DLP): 31. května 2012) byla frekvence všech hlášených (arteriálních, žilních a nespecifikovaných) trombotických/tromboembolických příhod během uvedeného období 1,3 na 100 000 žen-roků. Při porovnání s odpovídající hlášenou frekvencí pohybující se mezi 0,8 a 1,5 na 100 000 žen-roků během předchozích šesti období PSUR neexistují žádné důkazy o celkovém zvyšování hlášené frekvence trombotických/tromboembolických příhod. Hlášená frekvence je nižší než incidence VTE hlášená v epidemiologických studiích.

Během období od celosvětového uvedení CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) na trh do 30. ledna 2013 obdržel držitel rozhodnutí o registraci ze zdrojů v celém světě hlášení o 968 (závažných (v 93 %) a nezávažných (v 7 %), lékařsky potvrzených (v 85 %) a nepotvrzených lékařem (v 15 %)) trombotických/tromboembolických příhodách bez ohledu na jejich původ (arteriální, žilní a neurčený), ke kterým došlo u žen. Jeden z těchto 968 případů byl hlášen v klinické studii ME94162 / AI58. Těchto 968 případů představuje 7 % celkového kumulativního počtu nežádoucích účinků léku hlášených do 30. ledna 2013 (n = 13 875 celkem).

CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) byl předepsán podle indikace (tj. androgenní příznaky) ve 40 % případů a mimo oficiální indikaci v 31 % (jako antikoncepce nebo z důvodu nepravidelné menstruace). Ve 30 % případů byla indikace preskripce neznámá.

Celkový celosvětový podíl spontánních hlášení všech případů s jakoukoliv trombotickou/tromboembolickou příhodou je 1,3 na 100 000 žen-roků. Odhad vychází z vypočítané celosvětové expozice 75 417 345 žen-roků a 968 obdržených hlášení tromboembolie na celém světě.

U 877 z 968 (90,6 %) pacientek byl uveden věk. Patientky byly v době příhody ve věku mezi 13 a 63 lety (průměr 27 let, medián 25 let). 88 (9,1 %) hlášených nežádoucích účinků léčivého přípravku se týkalo pacientek do 18 let věku, 639 (66 %) pacientek bylo ve věku mezi 18 a 35 lety a 150 (15,5 %) hlášení se týkalo pacientek starších 35 let. U 91 (9,4 %) pacientek nebyl věk uveden.

Tělesná hmotnost a výška byly uvedeny u 258 (26,7 %) z 968 pacientek. BMI těchto pacientek byl mezi 15 a 54 kg/m² (průměr 24 kg/m², střední hodnota 23 kg/m²), přičemž BMI nad 30 kg/m² byl uveden u 33 (3,4 %) těchto hlášených případů.

Většina zpráv pocházela od pacientek ve věku 18–35 let (66 %). To neznamená vyšší incidenci v této věkové skupině, ale pouze vyšší četnost hlášení v této věkové skupině, protože expozice pacientek nebyla v jednotlivých věkových kategoriích uvedena.

Průvodní farmakologická léčba

V 879 (90,8 %) z 968 případů tromboembolie byl CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) jediným suspektním léčivým přípravkem. CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) se často podává v kombinaci s cyproteronem 10 mg (CPA 10 mg) v různých denních dávkách ke zvýšení antiandrogenních účinků. Proto hlášené případy uvádějící tromboembolii jako nežádoucí účinek léčivého přípravku ze zdrojů v celém světě zahrnují také případy, ke kterým došlo v souvislosti s CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) podávaným v kombinaci s CPA 10 mg (n = 48 [5 %] případů celkem). Kombinovaná léčba CPA/EE a CPA 10 mg má jiný bezpečnostní profil, jak uvádí i označení na obalu CPA 10 mg.

Navíc byla ve 21 (2,2 %) hlášených případech tromboembolie uvedena jako další suspektní lék jiná současně užívaná hormonální antikoncepce. 20 pacientek užívalo současně různou kombinovanou perorální antikoncepci a v jednom případě bylo uvedeno současné zavedení nitroděložního tělíska (IUD) (intrauterinní systém uvolňující levonorgestrel).

Dále byly u 20 (2,1 %) pacientek hlášeny další současně suspektní léky jako citalopram, thalidomid, olanzapin, protinádorové léky, natalizumab, methylprednisolon sukcinát sodný, antibiotika nebo isotretinoin.

Nefatální případy

892 (92,1 %) z 968 případů, z nichž bylo 760 lékařsky potvrzeno, uvádí nefatální tromboembolii v souvislosti s užíváním CPA/EE (2 mg / 0,035 mg). To znamená celosvětový podíl spontánně hlášených nefatálních případů tromboembolie u CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) 1,2 na 100 000 žen-roků.

Fatální případy

Celkem 76 (7,9 %) z 968 hlášených nežádoucích účinků léčivého přípravku týkajících se tromboembolických příhod uvádí fatální následky. 66 bylo lékařsky potvrzeno a 10 případů tvořila hlášení uživatelů nepotvrzená lékařem.

To znamená celosvětový podíl spontánně hlášených fatálních případů tromboembolie u CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) 0,10 na 100 000 žen-roků. Z těchto 76 hlášených případů uvádí 67 (88,2 %) plicní embolii, případně s hlášenou DVT nebo nespecifikovanou trombózou, 8 (10,5 %) hlášených případů popisuje mozkové příhody a 1 (1,3 %) případ uvádí dyspnoe, diseminovanou intravaskulární koagulaci a oběhovou poruchu v souvislosti s multiorgánovým selháním, akutním selháním jater, jaterním kóma, selháním kostní dřeně, plísňovou sepsí, pneumonií a hematofagocytující histiocytózou u ženy s abúzem alkoholu, akutní myeloidní leukémií, polychemoterapií a antibiotickou léčbou. Nebyly hlášeny žádné případy ATE s fatálními následky.

Arteriální tromboembolické příhody

Celkem 52 (5,4 %) z 968 hlášených případů uvádí jednu nebo více ATE v souvislosti s užíváním CPA/EE (2 mg / 0,035 mg).

To znamená celosvětový podíl spontánně hlášených nežádoucích účinků léčivého přípravku u CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) 0,07 na 100 000 žen-roků. Odhad vychází z vypočítané celosvětové expozice 75 417 345 žen-roků a 52 obdržených hlášení arteriálních embolií a trombotických příhod na celém světě.

Nebyly hlášeny žádné případy ATE s fatálními následky.

Žilní tromboembolické příhody

Celkem 789 (81,5 %) z 968 hlášených případů uvádí jednu nebo více VTE v souvislosti s užíváním CPA/EE (2 mg / 0,035 mg).

To znamená celosvětový podíl spontánně hlášených nežádoucích účinků léčivého přípravku u CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) 1,05 na 100 000 žen-roků. Odhad vychází z vypočítané celosvětové expozice 75 417 345 žen-roků a 789 obdržených hlášení žilních embolií a trombotických příhod na celém světě.

Informace získané po datu uzávěrky 30. ledna 2013

Díky pozornosti médií byla po zahájení postupu přezkoumání recipročně předložena řada hlášení. Kromě 968 případů tromboembolie uvedených v hlavní analýze obdržel držitel rozhodnutí o registraci ze zdrojů v celém světě hlášení celkem o 175 (vždy závažných, lékařsky potvrzených (v 38,3 %, n = 67 celkem) a nepotvrzených lékařem (v 61,7 %, n = 108 celkem)) trombotických/tromboembolických příhodách (TE) bez ohledu na jejich původ (arteriální, žilní a neurčený), ke kterým došlo u žen v souvislosti s CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Z těchto 175 případů, uvádí 15 fatální následky (4 lékařsky potvrzené a 11 hlášení od spotřebitelů nepotvrzených lékařem).

Aktualizovaný celkový počet případů ke dni 6. března 2013 představuje 1 143 hlášených případů tromboembolie.

Celková celosvětová frekvence všech spontánně hlášených případů tromboembolie se k datu uzávěrky (DLP) dne 6. března 2013 odhaduje na 1,5 na 100 000 žen-roků, 1,4 hlášených případů nefatálních TE na 100 000 žen-roků a 0,1 fatálních hlášených případů TE na 100 000 žen-roků při užívání CPA/EE (91 fatálních případů (8 %) z celkového počtu 1 143 případů).

Závěrem lze uvést, že tromboembolické příhody jsou známé nežádoucí účinky léčivého přípravku spojené s užíváním přípravků obsahujících estrogen-gestagen. Zvýšené riziko

trombotických/tromboembolických příhod (které mohou být v 1–2 % případů fatální) je uvedeno v základní technické dokumentaci společnosti (CCDS) pro CPA/EE (2 mg / 0,035 mg).

Výbor PRAC navíc doporučil přidat do bodu o oběhových poruchách informace o změně nebo opakovaném zahájení podávání. Přesněji řečeno, zvýšení rizika VTE je nejvyšší během prvního roku, kdy žena začne užívat CPA/EE (2 mg / 0,035 mg), nebo kdy je užívání obnoveno nebo změněno po období bez užívání pilulek trvajícím alespoň měsíc.

b. Užívání mimo schválené indikace (off-label)

Užívání mimo schválené indikace bylo definováno podle terapeutických indikací pro CPA/EE (2 mg / 0,035 mg), protože indikace uvedené v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) se v jednotlivých zemích liší z důvodu odlišné reakce vnitrostátních regulačních orgánů na přezkoumání přípravku, který v roce 2002 provedla pracovní skupina pro farmakovigilanci (PhVWP) agentury EMA.

Neoficiální použití představuje v první řadě preskripci CPA/EE (2 mg/0,035 mg) jako antikoncepce u pacientek, které nepotřebují léčit akné. Byly prozkoumány údaje v několika databázích.

Údaje o preskripcích z IMS mají omezený význam, protože nezahrnují kategorii „antikoncepce bez přítomnosti akné“. Navíc nepřináší systematické informace o zdravotní anamnéze pacientky (např. anamnézu akné nebo hyperandrogenních příznaků) nebo o klinických nálezech, protože lékaři mají tendenci vyplňovat pro IMS minimum povinných informací. Tyto chybějící informace jsou nezbytné pro posouzení skutečných motivů předepisujících lékařů k výběru určitého přípravku.

Údaje Cegedim Promotional ukazují používání pouze z důvodu antikoncepce ve 32 %, zatímco longitudinální údaje ukazují použití pouze z důvodu antikoncepce u 3,4 %. Údaje z Pharmed Panel pro Německo ukazují užívání z důvodu antikoncepce v 53 %, z nichž je v 75 % jako důvod uvedeno akné a ve 25 % jiné důvody.

Je třeba uvést, že syndrom polycystických ovaríí (PCOS), který uvádějí zdravotničtí pracovníci jako indikaci, odráží užívání CPA/EE v léčbě příznaků PCOS souvisejících s androgeny jako akné nebo hirsutismus.

Údaje IMS o preskripcích (Prescriptions Insight Data) ve Francii (přehled poměru přínosů/rizik ANSM ze dne 5. února 2013) ukazují, že léčivé přípravky obsahující CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) jsou předepisovány z důvodu antikoncepce.

Je tomu tak v 54 % případů ze 60 % preskripcí od praktických lékařů (tj. 32,4 % všech preskripcí) a v 75 % ze 36 % preskripcí od gynekologů (27,8 % ze všech preskripcí), z čehož vyplývá, že okolo 60 % všech preskripcí CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) ve Francii připadá na antikoncepci, a jednalo by se tedy o neoficiální užívání, pokud by se zohlednila indikace pouze u akné ve Francii.

Dvě velké probíhající studie zaměřené na dozor po uvedení přípravku na trh (INAS-OC and INAS-SCORE) získávají údaje o incidenci příhod při užívání CPA/EE. Tyto studie zkoumají bezpečnost kombinovaných perorálních antikoncepčních přípravků YAZ (3 mg drospirenonu / 0,020 mg ethinylestradiolu), resp. Qlaira (dienogest/estradiol valerát, v harmonickém dávkovacím režimu). Hormonální přípravky obsahující CPA/EE byly v těchto studiích součástí ramen s komparátory.

Tyto studie poskytují určité informace týkající se užívání CPA/EE (2 mg/0,035 mg) jako antikoncepce.

Ve studii INAS-OC je ve 28,1 % z celkového počtu 1 672 uživatelek přípravků obsahujících CPA zařazených do studie důvodem užívání antikoncepce, což představuje 7,5 % celkové populace ve studii. V této studii okolo 60 % žen, kterým byl předepsán přípravek obsahující CPA, v dotazníku při vstupu do studie přímo uvedlo, že jim byl CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) předepsán z důvodu akné a/nebo PCOS.

Ve studii INAS-SCORE je ve 20,2 % z celkového počtu 1 094 uživatelek přípravků obsahujících CPA důvodem užívání antikoncepce, což představuje 5,5 % celkové populace ve studii.

Údaje z těchto dvou studií ukazují, že i v případech, kdy je prvotním důvodem návštěvy u lékaře téměř určitě antikoncepce, 63 % preskripcí CPA/EE (2 mg/0,035 mg) si samy pacientky spojují s akné a/nebo jinými hyperandrogenními stavy.

Je zjevné, že při současných schválených indikacích v EU je pozorováno neoficiální užívání. Podle údajů IMS z roku 2012 ze 16 evropských zemí se procento preskripcí CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) u akné pohybuje od 0 do 54 % s mediánem 9 %. Výbor PRAC zvážil všechny výše uvedené údaje o léčivých přípravcích obsahujících CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) a doporučil vyjasnit indikaci přípravků.

Závěry o bezpečnosti

Závěrem je nutno poznamenat, že výbor PRAC zvážil všechny v současnosti dostupné údaje o bezpečnosti léčivých přípravků obsahujících CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) a doporučil, aby tyto přípravky byly kontraindikovány u pacientek s anamnestickou nebo vrozenou predispozicí k žilní tromboze. Kromě toho výbor PRAC zdůraznil, že by tyto přípravky neměly být podávány současně s jinou hormonální antikoncepcí a že by nutnost pokračující léčby měla být pravidelně přehodnocována s vědomím, že doba do zmírnění příznaků je nejméně tři měsíce.

Klinická účinnost

Léčivé přípravky obsahující CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) mají antiandrogenní účinky. Účinky u hirsutismu a seborey byly hodnoceny hlavně v souvislosti s léčbou akné a/nebo syndromu polycystických ovaríí (PCOS).

U žen s onemocněními kůže citlivými na androgeny je účinnost u středně závažného a závažného akné s případnou seboreou a/nebo hirsutismem prokázána ve více než 30 sponzorovaných i nesponzorovaných studiích, včetně srovnávacích studií, nekontrolovaných studií a pilotních studií. Doba do zmírnění příznaků je nejméně tři měsíce a účinky jsou zřetelnější při delším trvání léčby.

a. Léčba hirsutismu

V léčbě samotného hirsutismu (většinou u pacientek s PCOS) byla účinnost v porovnání s jinou léčbou prokázána ve 13 studiích. Nedávno publikovaná studie, která porovnávala CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) s drospirenonem/EE a desogestrellem/EE, ukázala, že po 6 měsících byly tyto léčivé přípravky stejně účinné, ale po 12 měsících vykázal CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) nejsilnější androgenní účinek, následován drospirenonem/EE a desogestrellem/EE, který měl účinek nejslabší. To lze předpokládat s ohledem na rozdíly antiandrogenních vlastností cyproteronu, drospirenonu a desogestrelu. Cyproteron má nejsilnější antiandrogenní účinnost.

V průzkumu databáze Cochrane věnovaném léčbě hirsutismu bylo pro zařazení vhodných 9 klinických studií. Pouze jedna studie hodnotila účinnost CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) oproti placebu. V této studii došlo k významnému subjektivnímu zmírnění hirsutismu, i když nebylo provedeno žádné objektivní hodnocení.

Při porovnání s jinými farmakologickými možnostmi léčby, kdy byl CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) porovnáván s jinými léčivými přípravky (spironolacton, finasterid, analogy GnRH, ketoconazol), nebyly u hirsutismu zjištěny žádné klinické rozdíly. Jediným rozdílem v klinickém výsledku bylo významné zlepšení Ferriman Gallweyova (FG) skóre po 12 měsících při porovnání cyproteron acetátu a flutamidem.

b. Seborea

Seborea byla hodnocena zejména v souvislosti s akné. Účinek CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) na příznaky seборе, jako mastná pleť a vlasy, se objevuje po 3–4 cyklech léčby a výsledky jsou výraznější po delší léčbě. Podobně jako při léčbě akné se procento zlepšení v jednotlivých studiích liší a závisí na metodách použitých pro hodnocení účinků.

c. Alopecia androgenetica

Údaje o účinnosti CPA/EE u alopecia androgenetica jsou s výjimkou mechanismu účinku omezeny na jednu malou studii (DeCecco L a kol., 1987), ve které byly zaznamenány určité omezené příznivé účinky.

d. Akné bez androgenních rysů

Pokud se týká akné bez androgenních rysů, porovnávala jedna studie CPA/EE se systémovým antibiotikem tetracyklinem a ukázala podobnou účinnost (Greenwood R, a kol., 1985). Podobnou účinnost vykázaly také dvě studie (A18566, 2004, Palombo-Kinne E, a kol., 2009), které porovnávaly CPA/EE (2 mg / 0,035mg) s perorálními kombinovanými antikoncepčními přípravky obsahujícími dienogest a s perorálními kombinovanými antikoncepčními přípravky obsahujícími norgestimát.

Dvě studie porovnávaly CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) s levonorgestrem/EE (LNG/EE). Výsledky ukázaly, že po 6 měsících léčby byla účinnost CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) větší a statisticky významně lepší než u LNG/EE.

Nedávný průzkum databáze Cochrane (Arowojolu, AO. a kol., 2012), který hodnotil účinnost kombinovaných perorálních antikoncepčních přípravků u akné, uvádí, že z hlediska rozdílů v porovnávané účinnosti antikoncepčních přípravků byly údaje příliš omezené, než aby bylo možné provést jednoznačné porovnání. Nicméně podle nejlepších dostupných důkazů došli autoři k závěru, že léčba obsahující cyproteron acetát zmírnila akné lépe než léčba obsahující levonorgestrel, že léčba s cyproteron acetátem vykázala lepší výsledky z hlediska akné než léčba s desogestrem, ovšem studie došly k protichůdným výsledkům, a konečně, že se léčba obsahující drospirenon jevila jako účinnější než léčba obsahující norgestimát nebo nomegestrol acetát, ale jako méně účinná než léčba s cyproteron acetátem.

e. Antikoncepční účinek

Antikoncepční účinek CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) byl v době schválení hodnocen v několika studiích. Celkový Pearlův index byl ve velkých klinických studiích u CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) 0,12 s horní hranicí 95% intervalu spolehlivosti 0,44. Výpočty splňují přesné požadavky uvedené v pokynu o klinickém zkoumání steroidních antikoncepčních přípravků u žen².

² Guideline on clinical investigation of steroid contraceptives in women. EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1., (2005)

Tabulka 1 Pearlův index podle údajů z klinických studií s CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) (Studie 8186, Aydinlik a kol, 1990)

	Selhání metody	Celkem
Počet cyklů	20 746*	21 196
Počet těhotenství	0	2
Pearlův index	0	0,1226647
Dvoustranný 95% interval spolehlivosti	0; 0,2311345	0,01485552; 0,4430523

*Vypočteno jako celkový počet cyklů, $n = 21\,196$ minus počet cyklů, $n = 450$, při nichž byla léčba vynechána.

Navíc byl antikoncepční účinek CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) hodnocen ve studii European Active Surveillance (EURAS). Porovnání Pearlových indexů ve studii EURAS prokázalo, že Pearlův index CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) je 0,37 (95% CI 0,19–0,65), což je srovnatelné s hodnotou u schválených kombinovaných antikoncepčních přípravků (která se pohybuje mezi 0,48 a 0,63).

Závěry ohledně účinnosti

Výbor PRAC zvážil veškeré kumulativní údaje o účinnosti a bezpečnosti předložené k indikacím akné a seborea, hirsutismus a alopecie. Rovněž věnoval pozornost dostupným údajům týkajícím se antikoncepčního účinku léčivých přípravků obsahujících CPA/EE (2 mg / 0,035 mg). Výbor PRAC je toho názoru, že přínosy léčivých přípravků obsahujících CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) i nadále převyšují rizika v léčbě středně závažného a závažného akné souvisejícího s citlivostí na androgeny (s případnou seboréou) a/nebo hirsutismem u žen v reprodukčním věku. Při léčbě akné by měly být léčivé přípravky užívány teprve poté, co selže topická léčba nebo systémová léčba antibiotiky. Pokud se týká alopecie, došel výbor PRAC při zohlednění velmi omezených údajů o účinnosti k závěru, že poměr přínosů a rizik není příznivý, a proto by tyto léčivé přípravky neměly být nadále v této terapeutické indikaci indikovány.

Opatření k minimalizaci rizik

Jako součást opatření k minimalizaci rizik přijal výbor PRAC po zvážení všech údajů aktualizovanou indikaci a vyjasnil podmínky, za jakých je tento přípravek indikován.

Z hlediska rizik VTE a ATE se výbor PRAC domnívá, že je nutné zajistit, aby všechny relevantní informace pro bezpečné užívání těchto přípravků byly poskytovány u všech schválených přípravků, a proto odsouhlasil znění všech relevantních bodů týkajících se rizika VTE/ATE.

Výbor PRAC schválil přímý dopis zdravotnickým pracovníkům, který informuje o výsledcích tohoto přezkoumání a informuje zdravotnické pracovníky o aktualizované indikaci a zdůrazňuje riziko tromboembolických příhod.

Výbor PRAC rovněž odsouhlasil nutnost předložit plán řízení rizik, protože tyto léčivé přípravky dosud nemají v EU zavedený plán řízení rizik.

Dále výbor PRAC požaduje, aby byl v rámci předloženého plánu řízení rizik poskytnut protokol studie užívání léků s cílem lépe popsat předepisování těchto léčivých přípravků v praxi při jejich typickém klinickém užívání u reprezentativních skupin předepisujících lékařů a zhodnotit hlavní důvody preskripce.

Dále výbor PRAC požaduje, aby byl v rámci plánu řízení rizik předložen protokol poregistrační studie bezpečnosti ke zhodnocení účinnosti kroků k minimalizaci rizika.

Výbor PRAC v rámci předloženého plánu řízení rizik rovněž požaduje edukační materiál pro předepisující lékaře o riziku VTE a ATE, i pro pacientky, které by se měly dozvědět o příznacích VTE a ATE. To byl také jeden z hlavních bodů, který výboru PRAC doporučila skupina odborníků na svém zasedání.

Poměr přínosů a rizik

Výbor PRAC dospěl k názoru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg) je příznivý, protože přínosy i nadále převyšují rizika v léčbě středně závažného a závažného akné souvisejícího s citlivostí na androgeny (s případnou seboreou) a/nebo hirsutismem u žen v reprodukčním věku. Při léčbě akné by měly být léčivé přípravky užívány teprve poté, co selže topická léčba nebo systémová léčba antibiotiky. Kromě toho výbor PRAC uvedl, že tyto léčivé přípravky mají hormonální antikoncepční účinky a jako u takových je u nich kontraindikováno současné užívání další hormonální antikoncepce. Kromě toho výbor PRAC odsouhlasil další změny v informacích o přípravku, další kroky v oblasti farmakovigilance a opatření k minimalizaci rizik, která se zaměřují na riziko tromboembolických příhod. Pokud se týká alopecie, dospěl výbor PRAC při zohlednění všech dostupných údajů o bezpečnosti, zejm. v souvislosti s rizikem závažných tromboembolických příhod, a velmi omezených údajů o účinnosti k závěru, že poměr přínosů a rizik není příznivý, a proto by tyto léčivé přípravky neměly být nadále v této terapeutické indikaci indikovány.

Celkové závěry a podmínky rozhodnutí o registraci

Výbor PRAC po zvážení celé záležitosti, jak je uvedeno v přiložené hodnotící zprávě předložené k přezkoumání, doporučuje, aby

- a. držitelé rozhodnutí o registraci sponzorovali poredistrační studii bezpečnosti spolu s následným zhodnocením výsledků této studie;
- b. držitelé rozhodnutí o registraci provedli opatření k minimalizaci rizik;
- c. podmínky rozhodnutí o registraci byly změněny.

Výbor CHMP se domnívá, že jsou nutné přímé informační dopisy zdravotnickým pracovníkům sdělující výsledky současného přezkoumání.

Výbor PRAC rovněž doporučil, aby držitel rozhodnutí o registraci předložil do 3 měsíců po rozhodnutí o tomto postupu úplný plán řízení rizik. Jako součást plánu řízení rizik by měl být předložen také protokol studie užívání léků s cílem lépe popsat předepisování těchto léčivých přípravků v praxi při jejich typickém klinickém užívání u reprezentativních skupin předepisujících lékařů a zhodnotit hlavní důvody preskripce.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg) v léčbě středně závažného a závažného akné souvisejícího s citlivostí na androgeny (s případnou seboreou) a/nebo hirsutismem u žen reprodukčního věku je i nadále příznivý za podmínek zavedení omezení, upozornění a dalších změn do informací o přípravku, dalších kroků v oblasti farmakovigilance a dalších odsouhlasených opatření k minimalizaci rizik.

Odůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 107i směrnice 2001/83/ES pro léčivé přípravky obsahující cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg);

- výbor PRAC přezkoumal všechny dostupné údaje z klinických studií, farmakoepidemiologických studií, publikované literatury, zkušenosti s bezpečností léčivých přípravků obsahujících cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg) po jejich uvedení na trh i údaje předložené všemi zúčastněnými stranami, zejména s ohledem na riziko tromboembolických příhod;
- výbor PRAC potvrdil známé riziko tromboembolie léčivých přípravků obsahujících cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg) a doporučil jasné označení příznaků tromboembolických příhod i rizikových faktorů tromboembolických příhod na obalu;
- výbor PRAC také zvážil veškeré kumulativní údaje o účinnosti a bezpečnosti předložené k indikacím akné a seborea, hirsutismus a alopecie;
- výbor PRAC rovněž věnoval pozornost dostupným údajům týkajícím se hormonálního antikoncepčního účinku léčivých přípravků obsahujících cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg);
- výbor PRAC je toho názoru, že přínosy léčivých přípravků obsahujících cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg) i nadále převyšují rizika v léčbě středně závažného a závažného akné souvisejícího s citlivostí na androgeny (s případnou seboroou) a/nebo hirsutismem u žen v reprodukčním věku; při léčbě akné by měly být léčivé přípravky užívány teprve poté, co selže topická léčba nebo systémová léčba antibiotiky;
- výbor PRAC rovněž zvážil, že z hlediska údajů o bezpečnosti dostupných současnosti by měly být s cílem zachování příznivého poměru přínosů a rizik u výše uvedených indikací léčivé přípravky obsahující cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg) kontraindikovány u pacientek s anamnestickou nebo vrozenou predispozicí k žilní trombóze; kromě toho výbor PRAC zdůraznil, aby tyto přípravky nebyly podávány současně s jinou hormonální antikoncepcí; výbor PRAC rovněž doporučil další změny v informacích o přípravku včetně toho, že potřebu pokračovat v léčbě je třeba pravidelně přehodnocovat s vědomím, že doba do zmírnění příznaků je nejméně tři měsíce;
- výbor PRAC dospěl také k závěru, že jsou nutná další opatření k minimalizaci rizik, jako jsou informace pro pacientky a zdravotnické pracovníky. Zvážena byla také studie užívání léků, která by popsala předepisování léčivých přípravků v praxi v podmínkách typického klinického užívání u reprezentativních skupin předepisujících lékařů. Dále požádal výbor PRAC o provedení poregistrační studie bezpečnosti, která by zhodnotila účinnost kroků pro minimalizaci rizik;
- pokud se týká alopecie, dospěl výbor PRAC při zohlednění všech dostupných údajů o bezpečnosti, zejména v souvislosti s rizikem závažných tromboembolických příhod, a velmi omezených údajů o účinnosti k závěru, že v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES není poměr přínosů a rizik příznivý, a proto by tyto léčivé přípravky neměly být nadále v této terapeutické indikaci indikovány.

Výbor PRAC v souladu s čl. 107j odst. 3 směrnice 2001/83/ES většinovým rozhodnutím doporučil, aby

- a. držitelé rozhodnutí o registraci sponzorovali studii bezpečnosti po schválení přípravku spolu s následným zhodnocením výsledků této studie a také studii užívání léků (viz příloha IV – Podmínky rozhodnutí o registraci);
- b. držitelé rozhodnutí o registraci provedli opatření k minimalizaci rizik;
- c. rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg) (viz příloha I) bylo pozměněno (v souladu se změnami v informaci o přípravku, jak je uvedeno v příloze III).

Stanovisko výboru CMDh

Koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh) po zvážení doporučení výboru PRAC ze dne 16. května 2013 na základě čl. 107k odst. 1 a 2 směrnice 2001/83/ES dospěla ke stanovisku o změně podmínek rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg), jejichž odpovídající body souhrnů údajů o přípravku a příbalových informací jsou uvedeny v příloze III a za podmínek uvedených v příloze IV.