

II lisa

Euroopa Ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ja keeldumise alused

Teaduslikud järeldused

Etinüülöstradioli/drospirenooni 24+4 ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Etinüülöstradiol/drospirenoon 24+4 on kombineeritud suukaudne rasestumisvastane vahend, mis sisaldab toimeainetena 20 µg etinüülöstradioli ja 3 mg kollaskehahormooni drospirenooni.

Müügiloa hoidja Bayer B.V. esitas 26. jaanuaril 2009 vastastikuse tunnustamise menetluse raames etinüülöstradioli/drospirenooni 24+4 ja sarnaste nimetuste II tüüpi muudatuse taotluse (NL/H/1269, 1270/01/II/006), et laiendada ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.1 „Näidustused“ esitatud näidustust järgmiselt:

“Suukaudne rasestumisvastane vahend mõõduka raskusega aknet põdevatele naistele. Ravim ei välista vajaduse korral spetsiifilise akneravi kasutamist.”

Mõõduka raskusega akne ravi efektiivsusandmed pärinesid kahest platseebokontrolliga uuringust, mille tulemused on esitatud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 5.1 „Farmakodünaamilised omadused“.

28. juunil 2011 ja 29. juunil 2011 algatasid Itaalia ja Rootsi Euroopa Komisjoni määruse nr 1084/2003 artikli 6 lõike 12 kohase esildismenetluse. Inimravimite komiteel paluti esitada arvamus, kas etinüülöstradioli/drospirenooni 24+4 üldine kasulikkuse ja riski profiil taotletaval näidustusel on vastuvõetav, võttes eriti arvesse drospirenooni sisaldavate kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega kaasnevat suuremat venoosse trombemboolia riski võrreldes levonorgestreeli sisaldavate kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega. Inimravimite komitee algatas menetluse juulis 2011.

Oma vastustes inimravimite komitee kirjalikele küsimustele palus müügiloa hoidja muuta taotletavat näidustust ja sõnastas uue näidustuse järgmiselt:

„Mõõduka raskusega akne ravi naistel, kes soovivad samal ajal kasutada ka suukaudset rasestumisvastast vahendit.“

Inimravimite komitee hindas kõiki olemasolevaid andmeid uue taotletava näidustuse aspektist.

Efektiivsus

Akne on naha karvanääpsudega seotud haigus, mille korral võivad esineda nii *põletikulised* kahjustused (st paapulid, pustulid ja sõlmekesed) kui ka *mittepõletikulised* kahjustused (st avatud või suletud komedoonid).

Aknega nakatunud karvanääpsudes toimuvad vähemalt neli patofüsioloogilist protsessi: i) androgeenist stimuleeritud rasunäärme aktiivsuse suurenemine, ii) ebanormaalne keratinisatsioon, mis põhjustab karvanääpsu ummistumist (komedooni teke), iii) bakteri *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) levik karvanääpsus, iv) põletiku teke.

Aknet täheldatakse enam kui pooltel teismelistest, aga sageli jätkub see ka täiskasvanueas. Patsientide keskmine vanus arsti poole pöördumisel on 24 eluaastat, samas alustab 10% patsientidest ravi vanuses 35–44 eluaastat. Akne võib põhjustada sotsiaalseid, psühholoogilisi ja emotsionaalseid probleeme, mis võivad olla sarnased epilepsias, astmast, diabeedist ja artriidist põhjustatud probleemidega. Akne tagajärjel tekkiv armistumine võib põhjustada eluaegset enesehinnangu langust.

Sõltuvalt esinevatest kahjustustest eristatakse kergelt, mõõduka raskusega, mõõdukalt rasket ja rasket aknet.

Kõnealuse näidustuse toetuseks esitati kahe mitmekeskuselise, topeltpimeda, randomiseeritud, platseebokontrolliga uuringu (A25083 ja A25152) andmed, milles hinnati etinüülöstradiooli/drospirenooni efektiivsust ja ohutust mõõduka raskusega aknet põdevatel naistel.

Etinüülöstradiooli/drospirenooni üldise efektiivsuse hindamine mõõduka raskusega akne ravis reproduktiiveas naistel uuringutes A25083 ja A25152 tõendas statistiliselt olulist ravivastust etinüülöstradioolile/drospirenoonile võrdluses platseeboga kõigi nelja esmase tulemusnäitaja osas (põletikuliste nahakahjustuste arv, mittepõletikuliste nahakahjustuste arv, nahakahjustuste üldine arv ja nende naiste osakaal, kelle nahk oli ISGA skaala alusel puhas või peaaegu puhas) ning enamiku teiseste tulemusnäitajate osas (paapulite, pustulite, avatud ja suletud komedoonide arv). Uuringutesse kaasatud patsientide populatsiooni võib pidada mõõduka raskusega aknega patsientide sihtpopulatsiooni suhtes representatiivseks.

Pärast kuuekuulist ravi täheldati etinüülöstradiooli/drospirenooni kasutamisel platseeboga võrreldes statistiliselt ja kliiniliselt olulist nahakahjustuste vähenemist: põletikulised nahakahjustused vähenesid 15,6% võrra (49,3% vs. 33,7%), mittepõletikulised nahakahjustused 18,5% võrra (40,6% vs. 22,1%) ja üldised nahakahjustused 16,5% võrra (44,6% vs. 28,1%). Lisaks sellele oli etinüülöstradiooli/drospirenooniga ravitud patsientide seas 11,8% võrra rohkem naisi (18,6% vs. 6,8%), kelle nahk oli ISGA skaala alusel puhas või peaaegu puhas. Nagu eelpool mainitud, on need andmed esitatud etinüülöstradiooli/drospirenooni sisaldavate kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste vahendite farmakodünaamiliste omaduste alalõigus.

Ohutus

Etinüülöstradiooli/drospirenooni sisaldavate kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste vahendite ohutusprofiil on hästi teada. Kõige tõsisemad nende ravimitega seonduvad ohud on venoosne trombemboolia ja rinnavähk.

Venoosne trombemboolia

Mis puudutab venoosse trombemboolia riski etinüülöstradiooli/drospirenooni sisaldavate kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste vahendite kasutamisel, siis EURASi uuringu (Euroopa juhtiv uuring) andmetel ei ole võimalik välistada, et drospirenooniga kaasneb veidi suurem venoosse trombemboolia risk kui teiste suukaudsete rasestumisvastaste ravimitega. Selle suhtelise riski suurus võrreldes levonorgestreeli sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega on sarnane varasemates desogestreeli/gestodeeni sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste vahendite uuringutes täheldatud riskiga. Saadud tulemust kinnitavad ka juhtkontrolluuringute andmed, mis on järjekindlalt näidanud drospirenooni 2–3 korda suuremat riski võrreldes levonorgestreeli sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega.

Ravimiohutuse järelevalve töörühma (PhVWP) kõigi hilisem ülevaade jaanuaris 2012 kinnitas, et drospirenooni sisaldavad suukaudsed rasestumisvastased vahendid on seotud suurema venoosse trombemboolia riskiga kui levonorgestreeli sisaldavad suukaudsed rasestumisvastased vahendid ja et see risk võib olla sarnane desogestreeli/gestodeeni sisaldavate kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste vahendite vastava riskiga.

See on oluline tegur, millega tuleb suukaudse rasestumisvastase vahendi valikul arvestada ja see võib kliinilises praktikas välistada etinüülöstradiooli/drospirenooni sisaldava kombineeritud suukaudse rasestumisvastase vahendi kasutamise esmavaliku rasestumisvastase meetodina.

Rinnavähk

Rinnavähi riski osas näitas käesoleva ajani läbiviidud ulatuslikeim metaanalüüs, milles osales 53 297 rinnavähiga naist ja 100 239 kontrollrühma naist, et kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste vahendite kasutamisega kaasneb rinnavähi suhteline risk 1,24 (95% usaldusvahemik 1,15–1,33). Kui

neid andmeid analüüsi kasutamise alustamise ea lõikes, täheldati naistel, kes hakkasid suukaudseid rasestumisvastaseid ravimeid kasutama enne 20. eluaastat, suuremat rinnavähi riski võrreldes naistega, kes alustasid nende kasutamist hilisemas eas (suhteline risk 1,22; 95% usaldusvahemik 1,17–1,26 (*Lancet* 1996)).

Kokkuvõttes on etinüülöstradioli/drospirenooni sisaldavate kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste vahendite ohutusprofiil hästi teada nende kasutamise tõttu suukaudsete rasestumisvastaste vahenditena ning nende kasutamine on seotud harvade, ent tõsiste kõrvalnähtudega (nagu venoosne trombemboolia ja rinnavähk). Venoosse trombemboolia risk etinüülöstradioli/drospirenooni sisaldavate kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste vahendite kasutamisel on suurem kui teiste kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste vahendite kasutamisel.

Riskivähendusmeetmed

Müügiloa hoidja esitas riskivähendusmeetmete programmi, et tagada etinüülöstradioli/drospirenooni sisaldavate kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste vahendite ohutu kasutamine ja piirata ravimi võimalikku näidustusevälist kasutamist pärast taotletava näidustuse heakskiitmist.

Pärast kombineeritud kasutamise näidustuse heakskiitmist kavatses müügiloa hoidja kooskõlastada väljapakutud teabeprogrammi sisu riiklike pädevate asutustega. Müügiloa hoidja pakkus harivate materjalidena välja üldised arstidele suunatud meetmed (loengud, konverentsid, sümposioonid), et rõhutada etinüülöstradioli/drospirenooni positiivset kasulikkuse ja riski suhet kasutamisel üksnes ravimi sihtrühmas ning vajadust hoiduda ravimi näidustusevälisest kasutamisest. Ka patsientidele oli kavas selgitada, et etinüülöstradioli/drospirenooni võib mõõduka raskusega akne raviks kasutada üksnes juhul, kui patsiendid vajavad samal ajal ka hormonaalset rasestumisvastast meetodit.

Lisaks sellele pakkus müügiloa hoidja välja kaks ravimi kasutamise jälgimise uuringut, et seirata teabeprogrammi efektiivsust ja etinüülöstradioli/drospirenooni sisaldavate kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste vahendite väljakirjutamise tavasid Euroopas. Müügiloa hoidja lubas teabeprogrammi täiustada ja laiendada, kui uuringud näitavad, et ravimi väljakirjutamine mõõduka raskusega akne raviks naistele, kes ei vaja rasestumisvastast meetodit, ületab mõlema ravimi kasutamise jälgimise uuringus 10%.

Inimravimite komitee leidis, et müügiloa hoidja väljapakutud riskivähendusmeetmed ei ole piisavad tagamaks etinüülöstradioli/drospirenooni efektiivset ja ohutut kasutamist taotletavale näidustusele vastavas kliinilises praktikas. Eeldatavasti ei taga ravimi väljakirjutamise juhised ravimi omaduste kokkuvõtte järgimist arstide poolt.

Üldise kasulikkuse ja riski tasakaalu hindamine

Etinüülöstradioli/drospirenooni üldine efektiivsus mõõduka raskusega akne ravis reproduktiiveas naistel on tõendatud kahes platseebokontrolliga uuringus (A25083 ja A25152). Statistiliselt olulist ravivastust etinüülöstradiolile/drospirenoonile võrdluses platseeboga täheldati kõigi nelja esmase tulemusnäitaja osas (põletikuliste nahakahjustuste arv, mittepõletikuliste nahakahjustuste arv, nahakahjustuste üldine arv ja nende naiste osakaal, kelle nahk oli ISGA skaala alusel puhas või peaaegu puhas). Nahakahjustuste arvu üldise vähenemise keskmine erinevus etinüülöstradioli/drospirenooni- ja platseeborühmade vahel oli 16%.

Etinüülöstradioli/drospirenooni ohutusprofiil on hästi teada ravimi kasutamise tõttu rasestumisvastase vahendina. Etinüülöstradioli/drospirenooni kasutamisega kaasnevad venoosse trombemboolia ja rinnavähi risk. Sellega seoses kinnitas ravimiohutuse järelevalve töörühma hiljutine, 2012. aasta jaanuari ülevaade, et drospirenooni sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega kaasneb suurem venoosse trombemboolia risk kui levonorgestreeli sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste

vahenditega ja et see risk võib olla sarnane desogestreeli/gestodeeni sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste vahendite riskiga. See on oluline tegur, millega tuleb suukaudse rasestumisvastase vahendi valikul arvestada ja see võib kliinilises praktikas välistada etinüülöstradiooli/drospirenooni sisaldava kombineeritud suukaudse rasestumisvastase vahendi kasutamise esmavaliku rasestumisvastase meetodina.

Mis puudutab rinnavähi riski, siis näitavad kirjanduses avaldatud andmed, et kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste vahendite kasutamisega kaasneb rinnavähi suhteline risk 1,24 (95% usaldusvahemik 1,15–1,33). Lisaks on naistel, kes alustavad suukaudsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist enne 20. eluaastat, risk suurem võrreldes naistega, kes alustavad nende kasutamist hilisemas eas (suhteline risk 1,22; 95% usaldusvahemik 1,17–1,26 (*Lancet* 1996)).

Kokkuvõttes on etinüülöstradiooli/drospirenooni sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste vahendite ohutusprofiil hästi teada ja see on seotud tõsiste kõrvalnähtudega (venoosne trombemboolia ja rinnanäärmevähk). Venoose trombemboolia risk on etinüülöstradiooli/drospirenooni sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste vahendite korral suurem kui teiste kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste vahendite kasutamisel.

Võttes arvesse ülaltoodud asjaolusid ja seda, et aknet esineb noortel naistel väga sageli, väljendas inimravimite komitee kahtlust, et etinüülöstradiooli/drospirenooni kasuliku toime tõttu aknele võivad naised jätkata ravimi kasutamist ka pärast seda, kui nad rasestumisvastast vahendit enam ei vaja, mistõttu on raske tagada, et ravimit kasutaksid mõõduka raskusega akne raviks üksnes naised, kes vajavad samal ajal ka suukaudset rasestumisvastast vahendit. See tekitab aga muret, sest venoose trombemboolia risk drospirenooni sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste vahendite kasutamisel on (umbes kaks korda) suurem kui levonorgestreeli sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste vahendite kasutamisel.

Inimravimite komitee kaalus müügiloa hoidja väljapakutud riskivähendusmeetmeid, täpsemalt teabeprogrammi ja ravimi kasutamise jälgimise uuringuid meetmete efektiivsuse hindamiseks, et tagada etinüülöstradiooli/drospirenooni sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste vahendite ohutu kasutamine ning piirata ravimi võimalikku näidustusevälist kasutamist pärast taotletava näidustuse heakskiitmist. Meetmeid peeti aga ebapiisavaks, et tagada etinüülöstradiooli/drospirenooni ohutu ja efektiivne kasutamine taotletavale näidustusele vastavas kliinilises praktikas. Eeldatavasti ei taga ravimi väljakirjutamise juhised ravimi omaduste kokkuvõtte järgimist arstide poolt.

Seetõttu ei ole riskivähendusmeetmete kavas väljapakutud ravimi kasutusaja piiramine realistlik ega piisavalt efektiivne. Lisaks sellele peab ravimi väljakirjutamise ajal esinema vajadus akne raviks koos suukaudse rasestumisvastase vahendi vajadusega. Ravimit väljakirjutav arst veendub akne ravi vajaduses tavaliselt vaid raviperioodi alguses. Müügiloa hoidja ei ole veenvalt näidanud, kuidas selle vajaduse hindamine toimuks ravi ajal. Lisaks sellele ei ole müügiloa hoidja tõendanud, et patsiendid, kes enam ei vaja suukaudset rasestumisvastast vahendit, viiakse üle teistele akneravimitele. Seetõttu tekitab muret tarbetu pikaajane kokkupuude etinüülöstradiooli/drospirenooniga üksnes akne ravi näidustusel ning väljapakutud riskivähendusmeetmed on ebapiisavad tagamaks, et etinüülöstradiooli/drospirenooni kasutaksid akne raviks üksnes naised, kes vajavad samal ajal ka suukaudset rasestumisvastast vahendit.

Ülaltoodud arvesse võttes on inimravimite komitee arvamusel, et akne ravi lisamine ravimi näidustuste hulka suurendaks asjatult etinüülöstradiooli/drospirenooni suhtelist kasutamist võrreldes teiste, ohutumate suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega ja et riskivähendusmeetmeid, mis suudaksid tagada vastuvõetava riski taseme antud kliinilises olukorras, ei ole esitatud.

Seetõttu järeldeb inimravimite komitee, et müügiloa muutmise taotlus ei rahulda selle heakskiitmise kriteeriume, ja soovib kõigi I lisas nimetatud ravimite müügiloa muutmisest keelduda.

Keeldumise alused

Võttes arvesse, et

- inimravimite komitee arutas Itaalia ja Rootsi algatatud Euroopa Komisjoni määruse nr 1084/2003 artikli 6 lõike 12 kohast esildist, mis käsitles etinüülöstradioli/drospirenooni 24+4 ja sarnaseid nimetusi. Nende liikmesriikide arvates ohustaks selle muudatuse heakskiitmine rahvatervist, sest etinüülöstradioli/drospirenooni 24+4 üldine kasulikkuse ja riski suhe väljapakutud näidustusel ei ole vastuvõetav järgmistel põhjustel:
 - a) etinüülöstradioli/drospirenooni sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega kaasneb teadaolevalt suurem venoosse trombemboolia risk kui levonorgestreeli sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega;
 - b) ravimit võivad kasutada naised, keda ei saa pidada ravimi sihtrühmaks;
- inimravimite komitee võttis arvesse kõiki olemasolevaid ravimi efektiivsus- ja ohutusandmeid;
- inimravimite komitee märkis, et etinüülöstradioli/drospirenooni efektiivsus mõõduka raskusega akne raviks reproduktiivseas naistel on tõendatud kahes platseebokontrolliga uuringus. Inimravimite komitee tunnistab ravimi efektiivsust nahakahjustuste üldise arvu vähendamisel;
- inimravimite komitee võttis arvesse etinüülöstradioli/drospirenooni üldist ohutusprofiili, eriti aga suuremat venoosse trombemboolia riski võrreldes teiste suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega;
- inimravimite komitee leidis, et liikmesriikide kahtlused seoses etinüülöstradioli/drospirenooni võimaliku jätkuva kasutamise mõõduka raskusega akne raviks pärast seda, kui naine ei vaja enam rasestumisvastast vahendit, on põhjendatud ja et sellisel juhul ei ole kasulikkuse ja riski suhe vastuvõetav, arvestades harvaesinevate, kuid tõsiste kõrvaltoimete tekkeriski ja ravimi piiratud kliinilist kasulikkust. Inimravimite komitee leidis, et väljapakutud riskivähendusmeetmed ei taga, et ravimit kasutaksid mõõduka raskusega akne raviks üksnes naised, kes vajavad samal ajal ka suukaudset rasestumisvastast vahendit, samas ei õnnestunud kindlaks teha muid meetmeid, mis seda riski vähendaksid. Seetõttu järeldas inimravimite komitee, et kõnealuse muudatuse heakskiitmisest tuleb keelduda. Inimravimite komitee pidas vajalikuks märkida, et akne raviks on ka teisi ravimeetodid.

Kokkuvõttes järeldas inimravimite komitee kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 3 lõikega 4, et kõnealune muudatustaotlus ei rahulda selle heakskiitmise kriteeriume, ja soovitas etinüülöstradioli/drospirenooni 24+4 ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügiloa tingimuste muutmisest keelduda.