

II priedas

Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir pagrindas neleisti keisti rinkodaros teisės sąlygų

Mokslinės išvados

Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 yra sudėtinis geriamasis kontraceptikas, kurio sudėtyje yra 20 µg etinilestradiolio ir 3 mg progestogeno drospirenono (EE/DRSP).

2009 m. sausio 26 d. rinkodaros teisės turėtojas (MAH) „Bayer B.V.“ pateikė paraišką dėl Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 ir susijusių pavadinimų rinkodaros teisių II tipo variacijos pagal savitarpio pripažinimo procedūrą (NL/H/1269, 1270/01/II/006), siekdamas išplėsti indikaciją, į preparato charakteristikų santraukos (SPC) 4.1 skyrių „Terapinės indikacijos“ įtraukiant šią formuluotę:

„Geriamoji kontracepcija vidutinio sunkumo paprastą akne sergančioms moterims. Vartodamos šią gydymo priemonę, pacientės gali prireikus vartoti specialias gydymo priemones nuo aknės.“

Vidutinio sunkumo aknės gydymo veiksmingumo rezultatai gauti atlikus du placebo kontroliuojamus tyrimus, aprašytus preparato charakteristikų santraukos 5.1 skyriuje „Farmakodinaminiai duomenys“.

2011 m. birželio 28 d. Italija ir 2011 m. birželio 29 d. Švedija pradėjo kreipimosi procedūrą pagal Komisijos reglamento (EB) Nr. 1084/2003 6 straipsnio 12 dalį. Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) paprašyta pateikti savo nuomonę, ar bendros pagal pasiūlytą indikaciją vartojamo Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 naudos ir rizikos charakteristikos yra priimtinos, ypač atsižvelgiant į žinomą vartojant sudėtinius geriamuosius kontraceptikus su DRSP kylančią didesnę venų tromboembolijos reiškinų riziką, palyginti su sudėtiniais geriamaisiais kontraceptikais su levonorgestreliu (LNG); 2011 m. liepos mėn. komitetas pradėjo šią procedūrą.

Pateikdamas atsakymus į CHMP parengto sąrašo klausimus, rinkodaros teisės turėtojas pakeitė savo paraišką dėl indikacijos ir nurodė tokią jos formuluotę:

„Tik vidutinio sunkumo paprastą akne sergančių moterų, kurioms reikia geriamųjų kontraceptikų, gydymas.“

CHMP apsvarstė visus turimus duomenis, atsižvelgdamas pastarąją paraiškoje nurodytą indikacijos formuluotę.

Veiksmingumas

Aknė (*acne vulgaris*) yra odoje esančių riebalinių folikulų veiklos sutrikimas, kuris pasireiškia uždegiminiais (t. y. susidaro papulės, pustulės ir mazgeliai) arba neuždegiminiais (t. y. susidaro atviri arba uždari komedonai) odos pažeidimais.

Aknės pažeistuose plaukų folikuluose vyksta bent keturi patofiziologiniai reiškiniai: 1) androgenų sukelta riebalinių liaukų veiklos stimuliacija; ii) anomali keratinizacija, dėl kurios folikulas užsikemša (susiformuoja komedonas), iii) folikule vykstanti bakterijos *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) proliferacija, ir iv) uždegimas.

Akne serga daugiau kaip 50 % paauglių, šia liga dažnai toliau sergama ir suaugus. Vidutinis gydymis atvykstančių pacientų amžius – 24 metai; 10 % su gydymu susijusių vizitų sudaro pacientų, kurių amžius – 35–44 metai, vizitai. Nustatyta, kad socialinis, psichologinis ir emocinis aknės poveikis panašus į siejamą su epilepsija, astma, diabetu ir artritu. Randai gali sukelti visą gyvenimą trunkančių savigarbos problemų.

Pagal sunkumą, atsižvelgiant į odos pažeidimus, aknė skirstoma į lengvos formos, vidutinio sunkumo, pakankamai sunkios ir sunkios formos aknę.

Siekiant pagrįsti šią indikaciją, atlikti du daugiacentriai, dvigubai koduoti, atsitiktinės atrankos, placebo kontroliuojami tyrimai (A25083 ir A25152), kuriais siekta įvertinti EE/DRSP veiksmingumą ir saugumą gydant vidutinio sunkumo paprastąją akne sergančias moteris.

Analizuojant bendrą EE/DRSP veiksmingumą gydant vidutinio sunkumo paprastąją akne sergančias vaisingo amžiaus moteris, dalyvavusias tyrimuose A25083 ir A25152, nustatytos statistiškai reikšmingos reakcijos į gydymą EE/DRSP (palyginti su placebo) pagal visus keturis pirminius veiksmingumo kintamuosius (uždegiminių, neuždegiminių ir visų odos pažeidimų skaičių bei moterų, kurių oda įvertinta kaip „švari“ arba „beveik švari“ pagal tyrėjo statistinio visuotinio vertinimo (angl. *Investigator's Static Global Assessment*, ISGA) skalę, procentinę dalį) ir pagal daugumą antrinių veiksmingumo kintamųjų (papules, pustules bei uždarus ir atvirus komedonus). Laikomasi nuomonės, kad abiejų tyrimų tiriamųjų populiacija sudaryta tinkamai atsižvelgus į atitinkamą tikslinę pacienčių populiaciją, kuriai numatytas gydymas nuo vidutinio sunkumo paprastosios aknės.

Praejus šešiams gydymo mėnesiams, EE/DRSP vartojusių pacienčių grupėje statistiškai ir kliniškai reikšmingai labiau, nei placebo grupėje, sumažėjo uždegiminių (15,6 % (49,3 % plg. su 33,7 %), neuždegiminių (18,5 % (40,6% plg. su 22,1 %) ir bendras odos pažeidimų (16,5 % (44,6% plg. 28,1 %) skaičius. Be to, EE/DRSP grupėje nustatyta 11,8 % didesnė (18,6 % plg. su 6,8 %) tiriamųjų, kurių oda įvertinta kaip „švari“ arba „beveik švari“ pagal ISGA skalę, procentinė dalis. Kaip minėta pirmiau, šie rezultatai pateikiami sudėtinių geriamųjų kontraceptikų su EE/DRSP preparato informacinių dokumentų skyriuje, kuriame pateikti farmakodinaminiai duomenys.

Saugumas

Pagal patvirtintą indikaciją vartojamų sudėtinių geriamųjų kontraceptikų su EE/DRSP saugumo charakteristikos gerai žinomos. Rimčiausia su gydymu šiais vaistinėmis preparatais susijusi rizika yra venų tromboembolijos reiškiniai ir krūties vėžys.

Venų tromboembolijos reiškiniai

Dėl su sudėtiniais geriamaisiais kontraceptikais su EE/DRSP siejamos venų tromboembolijos reiškinų rizikos – tyrime EURAS (Europos tyrėjų atliktas tyrimas) nepavyko išvengti nedidelio venų tromboembolijos reiškinų rizikos skirtumo vartojant drospirenoną ir kitus sudėtinius geriamuosius kontraceptikus. Šios santykinės rizikos (angl. *relative risk*, RR) dydis panašus į nustatytą ankstesniuose geriamųjų kontraceptikų su desogestreliu/gestodenu tyrimuose, palyginti su geriamaisiais kontraceptikais su LNG. Tokią santykinę riziką patvirtino atvejo ir kontrolės tyrimai, kurių rezultatai atitiko ankstesnių tyrimų rezultatus: venų tromboembolijos reiškinų rizika vartojant geriamuosius kontraceptikus su drospirenonu 2–3 kartus didesnė, nei vartojant geriamuosius kontraceptikus su LNG.

2012 m. sausio mėn. Farmakologinio budrumo darbo grupės (PhVWP) užbaigta naujausia peržiūra patvirtino, kad geriamieji kontraceptikai, kurių sudėtyje yra DRSP, susiję su didesne nei sudėtiniai geriamieji kontraceptikai su LNG venų tromboembolijos reiškinų rizika ir kad ši rizika gali būti panaši į kylančią vartojant sudėtinius geriamuosius kontraceptikus, kurių sudėtyje yra desogestrelio/gestodeno.

Tai yra svarbus veiksnys, į kurį būtina atsižvelgti renkantis geriamąjį kontraceptiką ir kuris gali užkirsti kelią sudėtinių geriamųjų kontraceptikų su EE/DRSP priskyrimui prie vadinamųjų pirmo pasirinkimo kontraceptikų klinikinėje praktikoje.

Krūties vėžys

Dėl krūties vėžio rizikos – didžiausia iki šiol atlikta metaanalizė, kuri apėmė 53 297 krūties vėžiu sergančių moterų ir 100 239 kontrolinių atvejų duomenis, parodė, kad šiuo metu vartojami sudėtiniai geriamieji kontraceptikai susiję su 1,24 RR (95 % pasikliautinasis intervalas (angl. *confidence interval*, CI):1,15–1,33). Be to, analizuojant duomenis pagal moterų amžių, kai jos pirmą kartą vartojo geriamųjų kontraceptikų, nustatyta, kad moterims, kurios geriamąjį kontraceptiką pradėjo vartoti iki

20 metų, kyla didesnė rizika susirgti krūties vėžiu, nei toms, kurios pradėjo vartoti juos būdamos vyresnio amžiaus; RR = 1,22 (95 % CI: 1,17–1,26; *Lancet*, 1996).

Apskritai geriamųjų kontraceptikų su EE/DRSP saugumo charakteristikos ištirtos juos vartojant kaip geriamuosius kontraceptikus ir siejamos su retais, bet sunkiais nepageidaujamais reiškiniais (t. y. venų tromboembolijos reiškiniais ir krūties vėžiu). Palyginti su kitais sudėtiniais geriamaisiais kontraceptikais, vartojant geriamuosius kontraceptikus su EE/DRSP kyla didesnė su venų tromboembolijos reiškiniais susijusi rizika.

Rizikos mažinimo priemonės

Rinkodaros teisės turėtojas pateikė rizikos mažinimo programą, kuria siekta užtikrinti saugų sudėtinų geriamųjų kontraceptikų su EE/DRSP vartojimą ir apriboti galimą jų vartojimą pagal nepatvirtintas indikacijas, kai bus patvirtinta paraiškoje nurodyta indikacija.

Konkretus pasiūlytos šviečiamosios programos turinys turėjo būti suderintas su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis, patvirtinus sudėtinę indikaciją. Sveikatos priežiūros paslaugų teikėjams skirtos bendrosios priemonės (pvz., paskaitos, konferencijos, simpoziumai) pasiūlytos kaip šviečiamoji medžiaga vaistus skiriantiems gydytojams, kurioje atkreipiamas dėmesys į EE/DRSP vartojimo tikslinėje populiacijoje naudą ir riziką, skatinama nevartoti šių vaistinių preparatų pagal nepatvirtintas indikacijas ir atkreipiamas pacientų dėmesys, kad vidutinio sunkumo aknės gydymas EE/DRSP skiriamas tik pacientėms, kurioms iš tiesų reikia hormoninės kontracepcijos.

Be to, pasiūlyti du vaistų naudojimo tyrimai, kuriuose būtų stebimas šviečiamosios programos veiksmingumas ir susijusi sudėtinų geriamųjų kontraceptikų su EE/DRSP skyrimo praktika Europoje. Rinkodaros teisės turėtojas taip pat įsipareigojo toliau tobulinti ir plėtoti šviečiamąją programą, jeigu atlikus abu vaistų naudojimo tyrimus, moterų, kurioms sudėtiniai geriamieji kontraceptikai buvo paskirti vidutinio sunkumo aknei gydyti, nepaisant to, kad joms nereikėjo kontraceptikų, procentinė dalis bus didesnė kaip 10 %.

CHMP laikėsi nuomonės, kad rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytų rizikos mažinimo priemonių nepakanka saugiam ir veiksmingam EE/DRSP vartojimui užtikrinti konkrečiomis paraiškoje nurodytomis klinikinėmis aplinkybėmis. Manoma, kad vaistų skyrimo gairės turės nedidelę įtaką tam, kad būtų laikomasi preparato informaciniuose dokumentuose nurodytų sąlygų ir paisoma juose nustatytų kriterijų.

Bendras naudos ir rizikos įvertinimas

Bendras EE/DRSP veiksmingumas gydant vidutinio sunkumo paprastą akne sergančias vaisingo amžiaus moteris patvirtintas dviem placebo kontroliuojamais tyrimais (A25083 ir A25152). Statistiškai reikšmingos reakcijos į gydymą EE/DRSP (palyginti su placebo) nustatytos pagal visus keturis pirminius veiksmingumo kintamuosius (uždegiminių, neuždegiminių ir bendrą odos pažeidimų skaičių bei moterų, kurių oda įvertinta kaip „švari“ arba „beveik švari“ pagal ISGA skalę, procentinę dalį). Odos pažeidimų skaičiaus sumažėjimas vartojant EE/DRSP buvo vidutiniškai 16 % didesnis, nei vartojant placebo.

EE/DRSP saugumo charakteristikos ištirtos jį vartojant kaip geriamąjį kontraceptiką. Gydymas EE/DRSP siejamas su venų tromboembolijos reiškiniais ir krūties vėžio rizika. 2012 m. sausio mėn. Farmakologinio budrumo darbo grupės atlikta naujausia saugumo peržiūra patvirtino, kad geriamieji kontraceptikai, kuriuose yra DRSP, susiję su didesne venų tromboembolijos reiškiniais rizika, nei geriamieji kontraceptikai, kuriuose yra LNG, ir kad ši rizika gali būti panaši į kylančią vartojant geriamuosius kontraceptikus, kurių sudėtyje yra desogestrelis/gestodeno. Tai yra svarbus veiksnys, į kurį reikėtų atsižvelgti skiriant geriamąjį kontraceptiką ir kuris gali užkirsti kelią sudėtinų geriamųjų

kontraceptikų su EE/DRSP priskyrimui prie vadinamųjų pirmo pasirinkimo kontraceptikų klinikinėje praktikoje

Dėl krūties vėžio rizikos: iš paskelbtų duomenų matyti, kad šiuo metu vartojami sudėtiniai geriamieji kontraceptikai susiję su 1,24 RR (95 % CI:1,15–1,33). Be to, moterims, kurios geriamąjį kontraceptiką pradėjo vartoti iki 20 metų, kilo didesnė rizika susirgti krūties vėžiu, nei toms, kurios pradėjo vartoti juos būdamos vyresnio amžiaus; RR = 1,22 (95 % CI: 1,17–1,26; *Lancet*, 1996).

Apskritai geriamųjų kontraceptikų su EE/DRSP saugumo charakteristikos žinomos ir siejamos su sunkiais nepageidaujamais reiškiniais (t. y. venų tromboembolijos reiškiniais ir krūties vėžiu). Palyginti su kitais sudėtiniais geriamaisiais kontraceptikais, vartojant geriamuosius kontraceptikus su EE/DRSP kyla didesnė su venų tromboembolijos reiškiniais susijusi rizika.

Atsižvelgęs į visą informaciją, kuri pateikta pirmiau, ir į tai, kad aknė – tarp jaunų moterų labai paplitusi liga, komitetas sunerimo, kad pacientės, pastebėjusios EE/DRSP naudingą poveikį, jau nebesant poreikio vartoti kontracepciją, gali nenorėti nustoti vartoti šį vaistinį preparatą; taigi, būtų neįmanoma užtikrinti, kad vaistinį preparatą vartotų tik tos vidutinio sunkumo paprastą akne sergančios moterys, kurioms reikia geriamųjų kontraceptikų. Tai kelia rūpestį, kadangi venų tromboembolijos rizika, vartojant geriamuosius preparatus, kurių sudėtyje yra drospirenono, yra (maždaug 2 kartus) didesnė, nei vartojant geriamuosius kontraceptikus su LNG.

CHMP apsvairstė rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytas rizikos mažinimo priemones, kuriomis siekiama užtikrinti saugų sudėtinių geriamųjų kontraceptikų su EE/DRSP vartojimą ir apriboti galimą jų vartojimą pagal nepatvirtintas indikacijas, kai bus patvirtinta paraiškoje nurodyta indikacija. Būtent, pasiūlyta švietimo programa ir vaistų naudojimo tyrimai priemonių veiksmingumui stebėti. Laikytasi nuomonės, kad šių priemonių nepakanka siekiant užtikrinti saugų ir veiksmingų EE/DRSP vartojimą konkrečiomis klinikinėmis aplinkybėmis. Manoma, kad vaistų skyrimo gairės turės nedidelę įtaką tam, kad būtų laikomasi preparato informaciniuose dokumentuose nurodytų sąlygų ir paisoma juose nustatytų kriterijų.

Todėl manoma, kad apriboti gydymo trukmę pasiūlyta rizikos mažinimo programa praktiškai neįmanoma ir kad ji yra nepakankamai veiksminga. Be to, šį vaistinį preparatą numatoma skirti siekiant patenkinti dvigubą – aknės gydymo ir geriamųjų kontraceptikų – poreikį. Vaistus skiriantis gydytojas iš tiesų paskirdamas vaistinį preparatą galės patikrinti ir patvirtinti, kad pacientei reikalingas gydymas nuo aknės. Rinkodaros teisės turėtojas nepakankamai įtikinamai parodė, kaip tai būtų galima užtikrinti gydymo laikotarpiu. Be to, rinkodaros teisės turėtojas nenurodė, kad nebesant poreikio vartoti geriamuosius kontraceptikus, pacientėms tektų pereiti prie aknės gydymo kitomis gydymo priemonėmis. Todėl komitetui rūpestį tebekelia tai, kad pacientės gali, nesant būtinybės, ilgą laiką vartoti EE/DRSP vien dėl aknės indikacijos ir kad pasiūlytų rizikos mažinimo priemonių nepakanka siekiant užtikrinti, kad EE/DRSP pagal aknės gydymo indikaciją vartotų tik tos moteris, kurioms reikia geriamųjų kontraceptikų.

Atsižvelgdamas į tai, kas nurodyta pirmiau, komitetas laikosi nuomonės, kad įtraukus paprastosios aknės gydymą į šio vaistinio preparato indikaciją, gali be reikalo padaugėti vartojančiųjų EE/DRSP, nepaisant to, kad yra saugesnių sudėtinių geriamųjų kontraceptikų, ir kad nėra rizikos mažinimo priemonių, kurios užtikrintų priimtina rizikos lygmenį šiomis klinikinėmis aplinkybėmis.

Todėl CHMP daro išvadą, kad paraiška dėl variacijos neatitinka rinkodaros teisės suteikimo kriterijų ir rekomenduoja neleisti keisti visų I priede nurodytų vaistinių preparatų rinkodaros teisės sąlygų.

Pagrindas neleisti keisti rinkodaros teisės sąlygų

Kadangi

- Komitetas apsvarstė Komisijos reglamento (EB) Nr. 1084/2003 6 straipsnio 12 dalyje numatytą procedūrą dėl Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 ir susijusių pavadinimų, kurią pradėjo Italija ir Švedija. Šios valstybės narės laikėsi nuomonės, kad patvirtinus rinkodaros teisės sąlygų variaciją, iškiltų rimtas pavojus visuomenės sveikatai; jos rėmėsi tuo, kad bendros pagal pasiūlytą indikaciją vartojamo Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 rizikos ir naudos charakteristikos pripažintos nepriimtiniomis, atsižvelgiant į tai, kad:
 - a) palyginti su sudėtiniais geriamaisiais kontraceptikais su LNG, vartojant sudėtinius geriamuosius kontraceptikus su DRSP kyla žinoma didesnė venų tromboembolijos reiškinių rizika;
 - b) preparatą gali vartoti ir tos moterys, kurios nepriklauso tikslinei populiacijai;
- komitetas apsvarstė visus turimus veiksmingumo ir saugumo duomenis, kuriuos pateikė pareiškėjas;
- komitetas atsižvelgė į tai, kad bendras EE/DRSP veiksmingumas gydant vidutinio sunkumo paprastą akne sergančias vaisingo amžiaus moteris patvirtintas dviem placebo kontroliuojamais tyrimais. CHMP pripažino vaistinio preparato veiksmingumą, atsižvelgdamas į sumažėjusį bendrą odos pažeidimų skaičių;
- komitetas apsvarstė žinomas EE/DRSP saugumo charakteristikas, visų pirma, palyginti su kitais rinkoje esančiais geriamaisiais kontraceptikais, didesnę su venų tromboembolijos reiškiniais siejamą riziką;
- komiteto nuomone, valstybių narių iškeltos abejonės dėl tolesnio EE/DRSP vartojimo sergant vidutinio sunkumo akne, bet nebesant kontracepcijos poreikio, kai vaistinio preparato naudos ir rizikos santykis nėra priimtinas – atsižvelgiant į jo keliamą retų, bet sunkių nepageidaujamų reiškinių riziką ir palyginti nedidelę klinikinę naudą – buvo vertingos. Komitetas laikėsi nuomonės, kad pasiūlytos rizikos mažinimo priemonės neužtikrintų, kad preparatą vartotų tik vidutinio sunkumo akne sergančios moterys, kurioms reikia geriamųjų kontraceptikų, be to, komitetui nepavyko nustatyti kitų rizikos mažinimo priemonių, kurios sumažintų tokią riziką. Todėl CHMP padarė išvadą, kad paraišką dėl variacijos reikėtų atmesti. Komitetas atkreipė dėmesį, kad rinkoje yra kitų galimų vien aknei gydyti skirtų gydymo priemonių;

todėl CHMP, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 32 straipsnio 4 dalimi, padarė išvadą, kad paraiška dėl variacijos neatitinka rinkodaros teisės suteikimo kriterijų ir rekomenduoja neleisti keisti Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) rinkodaros teisės sąlygų.