

## **II pielikums**

**Zinātniskie secinājumi un atteikuma pamatojums Eiropas Zāļu aģentūras  
skatījumā**

## Zinātniskie secinājumi

### **Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4 un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

*Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4* ir kombinēts perorāls kontracepcijas līdzeklis (KPKL), kas satur 20 µg etinilestradiola un 3 mg progestagēna drospirenona (EE/DRSP).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks, *Bayer B.V.*, 2009. gada 26. janvārī iesniedza *Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4* un sinonīmisku nosaukumu zāļu dokumentācijas II tipa izmaiņas savstarpējās atzīšanas procedūras veidā (NL/H/1269, 1270/01/II/006), lūdzot paplašināt indikāciju un zāļu apraksta (ZA) 4.1. apakšpunktā "Terapeitiskās indikācijas" norādīt:

"Perorāls kontracepcijas līdzeklis sievietēm ar vidēji smagu *acne vulgaris*. Šis līdzeklis pacientēm neaizstāj specifisku aknes terapiju, ja tā ir nepieciešama".

Datus par efektivitāti vidēji smagas aknes ārstēšanā ieguva no diviem placebo kontrolētiem pētījumiem, kas ir minēti zāļu apraksta 5.1. apakšpunktā "Farmakodinamiskie dati".

2011. gada 28. jūnijā Itālija un 2011. gada 29. jūnijā Zviedrija ierosināja pārvērtēšanas procedūru saskaņā ar Komisijas Regulas (EK) Nr. 1084/2003 6. panta 12. punktu. CHMP tika izteikts lūgums sniegt atzinumu par to, vai *Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4* vispārējā ieguvumu un riska attiecība ierosinātās indikācijas gadījumā ir uzskatāma par pieņemamu, īpaši ņemot vērā palielināto venozas tromboembolijas (VTE) risku DRSP saturošiem kombinētiem perorāliem kontracepcijas līdzekļiem salīdzinājumā ar levonorgestrelu (LNG) saturošiem kombinētiem perorāliem kontracepcijas līdzekļiem; procedūru uzsāka 2011. gada jūlijā.

Iesniedzot atbildes uz CHMP sarakstā iekļautajiem jautājumiem, reģistrācijas apliecības īpašnieks izmainīja pieprasīto indikāciju un noformulēja to šādi:

"Vidēji smagas *acne vulgaris* ārstēšana tikai tām sievietēm, kuras vēlas lietot perorālo kontracepciju".

Vērtējot pēdējo pieteiktās indikācijas formulējumu, CHMP ņēma vērā visus pieejamos datus.

### **Efektivitāte**

Akne ir ādas tauku folikulu slimība, kas izpaužas ar *iekaisušiem* bojājumiem (t. i., papulām, pustulām un mezgliņiem) vai *neiekaisušiem* bojājumiem (t. i., vajējiem vai slēgtiem komedoniem).

Aknes skartos matu folikulos notiek vismaz četri patofizioloģiski procesi: i) androgēnu mediēta tauku dziedzeru darbības stimulācija, ii) patoloģiska keratinizācija, kas izraisa folikulu nosprostošanos (komedonu veidošanās), iii) *Proprioni-bacterium acnes* (*P. acnes*) baktēriju savairošanās folikulā un iv) iekaisums.

Akne skar vairāk nekā 50 % pusaudžu, bet nereti turpinās arī pieaugušā vecumā. Vidējais vecums ārstēšanas meklēšanas brīdī ir 24 gadi, 10 % terapijas apmeklējumu notiek laikā, kad pacienti ir 35–44 gadus veci. Ziņots, ka sociālie, psiholoģiskie un emocionālie traucējumi, kas var rasties aknes rezultātā, ir līdzīgi kā epilepsijas, astmas, diabēta un artrīta gadījumā. Rētu veidošanās var radīt ar pašnovērtējumu saistītas problēmas visu mūžu.

Akni atkarībā no bojājumu apjoma klasificē kā vieglu, mērenu, vidēji smagu vai smagu.

Lai atbalstītu šo indikāciju, veica divus (A25083 un A25152) daudzcentru, dubultmaskētus, nejaušinātus, placebo kontrolētus pētījumus, lai novērtētu EE/DRSP efektivitāti un drošumu sievietēm ar mērenu *acne vulgaris*.

Kopējais EE/DRSP kā mērenas *acne vulgaris* ārstēšanas līdzekļa efektivitātes novērtējums reproduktīvā vecuma sievietēm A25083 un A25152 pētījumos liecina par statistiski nozīmīgām atbildes reakcijām,

lietojot EE/DRSP, salīdzinājumā ar placebo attiecībā uz visiem četriem primāriem efektivitātes mainīgiem rādītājiem (iekaisīgs bojājums, neiekaisīgs bojājums un kopējais bojājumu skaits, kā arī sievietes ar vērtējumu "bojājumu nav" vai "bojājumu praktiski nav" pēc ISGA skalas) un uz lielāko daļu sekundāro efektivitātes mainīgo rādītāju (papulas, pustulas, slēgti un atvērti komedoni). Uzskata, ka pētījumos iekļautā populācija raksturo attiecīgo mērenas *acne vulgaris* terapijas mērķa populāciju.

Pēc sešiem terapijas mēnešiem, salīdzinot ar placebo, EE/DRSP konstatēja statistiski un klīniski nozīmīgu iekaisīgo bojājumu samazināšanos par 15,6 % (49,3 % salīdzinājumā ar 33,7 %), neiekaisīgu bojājumu samazināšanos par 18,5 % (40,6 % salīdzinājumā ar 22,1 %) un kopējā bojājumu skaita samazināšanos par 16,5 % (44,6 % salīdzinājumā ar 28,1 %). Turklāt lielākam procentuālam pacientu daudzumam – 11,8 % (18,6 % salīdzinājumā ar 6,8 %) – Pētnieka statistiskā vispārējā novērtējuma (*Investigator's Static Global Assessment; ISGA*) skalā konstatēja vērtējumu "bojājumu nav" vai "bojājumu praktiski nav". Kā minēts iepriekš, šie rezultāti ir atainoti EE/DRSP saturošo kombinēto perorālo kontracepcijas līdzekļu zāļu apraksta farmakodinamikas datu apakšpunktā.

## **Drošums**

EE/DRSP saturošo kombinēto perorālo kontracepcijas līdzekļu drošības profils apstiprinātās indikācijas gadījumā ir labi zināms. Nopietnākais ar terapiju saistītais risks ir venoza trombembolija (VTE) un krūts vēzis:

### *Venoza trombembolija (VTE)*

Attiecībā uz VTE risku saistībā ar EE/DRSP saturošu kombinētu perorālo kontracepcijas līdzekļu lietošanu EURAS (Eiropā veiktā) pētījumā nevarēja izslēgt nelielu VTE riska atšķirību starp drospirenonu un citiem kombinētiem perorāliem kontracepcijas līdzekļiem. Šī relatīvā riska apjoms ir līdzīgs tam, kāds konstatēts iepriekšējos dezogestrelu/gestodēnu saturošo perorālo kontracepcijas līdzekļu pētījumos salīdzinājumā ar LNG saturošiem perorāliem kontracepcijas līdzekļiem. To apstiprināja ar gadījumu kontroles pētījumiem, kuros ieguva līdzīgus rezultātus ar 2–3 reizes lielāku risku, lietojot drospirenonu saturošus perorālos kontracepcijas līdzekļus, salīdzinājumā ar LNG saturošu perorālo kontracepcijas līdzekļu lietošanu.

Jaunākajā, 2012. gada janvārī sagatavotajā Farmakolģiskās darba grupas (*PhVWP*) pārskatā apstiprināts, ka DRSP saturoši perorālie kontracepcijas līdzekļi ir saistīti ar lielāku VTE risku nekā levonorgestrelu saturoši kombinētie perorālie kontracepcijas līdzekļi un ka risks var būt līdzīgs, kā dezogestrelu/gestodēnu saturošiem kombinētiem perorāliem kontracepcijas līdzekļiem.

Tas ir nozīmīgs faktors, kas jāņem vērā, izvēloties perorālo kontracepcijas līdzekli, un tas var neļaut uzskatīt EE/DRSP saturošus kombinētos perorālos kontracepcijas līdzekļus par pirmās izvēles kontracepciju klīniskā praksē.

### *Krūts vēzis*

Attiecībā uz krūts vēža risku līdz šim lielākā meta-analīze, kurā iekļautas 53 297 sievietes ar krūts vēzi un 100 239 kontroles personas, liecināja, ka pašreizēja kombinētu perorālo kontracepcijas līdzekļu lietošana ir saistīta ar relatīvo risku (RR) 1,24 (95 % ticamības intervāls 1,15–1,33). Analizējot datus pēc vecuma pirmās lietošanas reizē, sievietēm, kuras perorālo kontracepcijas līdzekli sāka lietot 20 gadu vecumā, bija lielāks krūts vēža risks nekā tām, kuras lietošanu sāka vēlāk, RR = 1,22 (95 % ticamības intervāls 1,17–1,26; *Lancet* 1996).

Kopumā EE/DRSP saturošu perorālo kontracepcijas līdzekļu drošības profils ir zināms pēc to lietošanas perorālai kontracepcijai, un tā lietošana ir saistīta ar retām, bet nopietnām nevēlamām blakusparādībām (t. i., VTE un krūts vēzi). EE/DRSP saturošiem perorāliem kontracepcijas līdzekļiem VTE risks ir lielāks nekā citiem kombinētiem perorāliem kontracepcijas līdzekļiem.

## **Riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza riska mazināšanas programmu, lai nodrošinātu drošu EE/DRSP saturošu kombinētu perorālo kontracepcijas līdzekļu lietošanu un ierobežotu iespējamu neregistrētu lietošanu pēc pieteiktās indikācijas reģistrēšanas.

Pēc kombinētās indikācijas reģistrēšanas ierosinātās izglītojošās programmas specifiskais saturs būtu jāaskarņo ar valstu kompetentajām iestādēm. Kā izglītojošu materiālu zāļu parakstītājiem ierosināja izmantot veselības aprūpes sniedzējiem paredzētus vispārējus līdzekļus (piemēram, lekcijas, konferences, simpozijus), uzsverot EE/DRSP lietošanas ieguvumu un risku mērķa populācijai un mudinot preparātu nelietot neregistrētām indikācijā, kā arī akcentējot pacientēm, ka mērenas aknes ārstēšana ar EE/DRSP veicama tikai pacientēm, kurām patiešām nepieciešama hormonālā kontracepcija.

Lai uzraudzītu izglītojošās programmas efektivitāti un EE/DRSP saturošu kombinētu perorālo kontracepcijas līdzekļu parakstīšanas praksi Eiropā, ierosināja veikt divus zāļu izmantošanas pētījumus. Reģistrācijas apliecības īpašnieks apņēma arī turpmāk uzlabot un izvērst izglītojošo programmu, ja parakstīšanas biežums mērenas aknes ārstēšanai abos zāļu izmantošanas pētījumos sievietēm, kuras nevēlas lietot kontracepciju, būtu lielāks par 10 %.

CHMP uzskatīja, reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātie pasākumi riska mazināšanai nav pietiekami, lai nodrošinātu drošu un efektīvu EE/DRSP lietošanu specifiskā, pieteikumā norādītā klīniskā situācijā. Paredzams, ka parakstīšanas rokasgrāmata maz ietekmēs zāļu aprakstā sniegto norādījumu ievērošanu.

## **Vispārējs ieguvumu un riska novērtējums**

EE/DRSP kā mērenas *acne vulgaris* ārstēšanas līdzekļa vispārējā efektivitāte reproduktīvā vecuma sievietēm bija pierādīta divos placebo kontrolētos pētījumos A25083 un A25152. Statistiski nozīmīgas atbildes reakcijas uz ārstēšanu ar EE/DRSP salīdzinājumā ar placebo konstatēja visiem četriem primāriem efektivitātes mainīgiem rādītājiem (iekaisīgs bojājums, neiekaisīgs bojājums un kopējais bojājumu skaits, kā arī sievietes ar vērtējumu "bojājumu nav" vai „bojājumu praktiski nav” ISGA skalā). Vidējā atšķirība kopējā bojājumu skaita samazināšanās ziņā starp EE/DRSP un placebo ir 16 %.

EE/DRSP drošības profils ir zināms, lietojot to kā perorālu kontracepcijas līdzekli. EE/DRSP lietošana ir saistīta ar venozas trombembolijas (VTE) un krūts vēža risku. Par šo jautājumu nesēn, 2012. gada janvārī Farmakoloģiskās darba grupas sagatavotajā drošības pārskatā apstiprināts, ka DRSP saturoši perorālie kontracepcijas līdzekļi ir saistīti ar lielāku VTE risku nekā levonorgestrelu saturoši perorālie kontracepcijas līdzekļi un ka risks var būt līdzīgs, kā dezogestrelu/gestodēnu saturošiem perorāliem kontracepcijas līdzekļiem. Tas ir nozīmīgs faktors, kas jāņem vērā, parakstot perorālo kontracepcijas līdzekli, un tas var neļaut uzskatīt EE/DRSP saturošus kombinētos perorālos kontracepcijas līdzekļus par pirmās izvēles kontracepciju klīniskā praksē.

Attiecībā uz krūts vēža risku publicētie dati liecināja, ka pašreizēja kombinētu perorālo kontracepcijas līdzekļu lietošana ir saistīta ar relatīvo risku (RR) 1,24 (95 % ticamības intervāls 1,15–1,33). Turklāt sievietēm, kuras perorālo kontracepcijas līdzekli sāka lietot līdz 20 gadu vecumam, bija lielāks krūts vēža risks nekā tām, kuras lietošanu sāka vēlāk, RR = 1,22 (95 % ticamības intervāls 1,17–1,26; *Lancet* 1996).

Kopumā EE/DRSP saturošu perorālo kontracepcijas līdzekļu drošības profils ir zināms un saistīts ar nopietnām nevēlamām blakusparādībām (t. i., VTE un krūts vēzi). EE/DRSP saturošiem perorāliem kontracepcijas līdzekļiem VTE risks ir lielāks nekā citiem kombinētiem perorāliem kontracepcijas līdzekļiem.

Ņemot vērā visu iepriekš minēto un faktu, ka akne jaunām sievietēm ir ļoti bieži sastopama slimība, Komiteja izteica bažas, ka labvēlīgais efekts, ko pacientes izjutīs, lietojot EE/DRSP, varētu mazināt viņu motivāciju pārtraukt šo zāļu lietošanu, kad kontracepcija vairs nav nepieciešama, un tādēļ nebūtu iespējams nodrošināt zāļu lietošanu mērenas *acne vulgaris* ārstēšanai tikai sievietēm, kuras vēlas lietot perorālo kontracepciju. Tas rada bažas, jo venozas trombembolijas risks drospirenonu saturošiem perorāliem kontracepcijas līdzekļiem ir (aptuveni divas reizes) lielāks nekā levonorgestrelu saturošiem perorāliem kontracepcijas līdzekļiem.

CHMP izskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātos riska mazināšanas pasākumus, lai nodrošinātu drošu EE/DRSP saturošu kombinētu perorālo kontracepcijas līdzekļu lietošanu un ierobežotu iespējamu neregistrētu lietošanu pēc pieteiktās indikācijas reģistrēšanas. Proti, izglītojošo programmu un zāļu izmantošanas pētījumus, kurus ierosināts veikt, lai uzraudzītu pasākumu efektivitāti. Tos uzskatīja par nepietiekamiem, lai nodrošinātu drošu un efektīvu EE/DRSP lietošanu specifiskā klīniskā situācijā. Paredzams, ka parakstīšanas rokasgrāmata maz ietekmēs zāļu aprakstā sniegto norādījumu ievērošanu.

Tādēļ uzskata, ka iespēja ierobežot ārstēšanas ilgumu ar ierosināto riska mazināšanas programmu, nav reāla un pietiekami efektīva. Turklāt zāļu parakstīšanas laikā pacientei būs nepieciešama gan aknes ārstēšana, gan perorālā kontracepcija. Līdz ar to zāļu parakstītājs parakstīšanas perioda sākumā pārliecināsies par nepieciešamību ārstēt akni. Reģistrācijas apliecības īpašnieks nav pārliecinājis pierādījis, kā to var nodrošināt terapijas laikā. Reģistrācijas apliecības īpašnieks arī nespēja pierādīt, ka, tiklīdz nepieciešamības lietot perorālo kontracepciju vairs nebūs, pacientēm tiks nomainīta aknes terapija. Tādēļ aizvien saglabājas bažas par iespējamu nevajadzīgu ilgstošu EE/DRSO iedarbību tikai aknes indikācijas gadījumā un par to, ka ierosinātie riska mazināšanas pasākumi nav pietiekami, lai nodrošinātu EE/DRSP lietošanu aknes indikācijai tikai tām sievietēm, kuras vēlas lietot perorālo kontracepciju.

Ņemot vērā iepriekš minēto, Komiteja uzskata, ka *acne vulgaris* pievienošana indikācijām var palielināt nevajadzīgas EE/DRSP lietošanas biežumu salīdzinājumā ar salīdzinoši drošākiem kombinētiem perorāliem kontracepcijas līdzekļiem un ka riska mazināšanas pasākumi, kas varētu nodrošināt pieņemamumu riska līmeni šajā klīniskajā situācijā, nav konstatējami.

Tādēļ CHMP secina, ka izmaiņu pieteikums neatbilst reģistrācijas kritērijiem un iesaka atteikt reģistrācijas apliecības izmaiņu veikšanu visām I pielikumā minētajām zālēm.

## Atteikuma pamatojums

Tā kā

- Komiteja ņēma vērā, ka Itālija un Zviedrija ir ierosinājusi procedūru saskaņā ar Komisijas Regulas (EK) Nr. 1084/2003 6. panta 12. punktu *Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4* un sinonīmisku nosaukumu zālēm. Šīs dalībvalstis uzskatīja, ka izmaiņu apstiprināšana radītu nopietnu risku sabiedrības veselībai, ņemot vērā, ka *Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4* vispārējais ieguvumu un riska raksturojums ierosinātās indikācijas gadījumā nav pieņemams, jo:
  - a) zināms, ka venozas trombembolijas (VTE) risks DRSP saturošiem kombinētiem perorāliem kontracepcijas līdzekļiem salīdzinājumā ar levonorgestrelu (LNG) saturošiem kombinētiem perorāliem kontracepcijas līdzekļiem ir lielāks;
  - b) iespējama zāļu lietošana sievietēm, kuras nepieder pie mērķa populācijas.
- Komiteja ņēma vērā visus pieejamos iesniegtos efektivitātes un drošuma datus;

- Komiteja ņēma vērā, ka EE/DRSP kā mērenas *acne vulgaris* ārstēšanas līdzekļa vispārējā efektivitāte reproduktīvā vecuma sievietēm ir pierādīta divos placebo kontrolētos pētījumos. Komiteja atzina efektivitāti kopējā bojājumu skaita samazināšanā;
- Komiteja ņēma vērā zināmo EE/DRSP drošības profilu, īpaši lielāko VTE trombembolijas risku salīdzinājumā ar citiem pieejamiem perorāliem kontracepcijas līdzekļiem;
- Komiteja atzina par pamatotām dalībvalstu izteiktās bažas par EE/DRSP lietošanas turpināšanu mērenas aknes ārstēšanai, kad kontracepcija vairs nav nepieciešama, un šajā situācijā, ņemot vērā reto, bet nopietno nevēlamo blakusparādību risku salīdzinājumā ar ierobežotiem klīniskiem ieguvumiem, ieguvumu un riska attiecība nav pieņemama. Komiteja uzskatīja, ka ierosinātie riska mazināšanas pasākumi nenodrošinātu zāļu lietošanu mērenas aknes ārstēšanai tikai tām sievietēm, kuras vēlas lietot perorālo kontracepciju, un nevarēja konstatēt citus riska mazināšanas pasākumus, kas šo risku mazinātu. Tādēļ Komiteja secināja, ka izmaiņu pieteikums ir jānoraida. CHMP ņēma vērā, ka aknes ārstēšanai ir pieejami citi terapijas līdzekļi;

Līdz ar to CHMP saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 32. panta 4. punktu secināja, ka izmaiņu pieteikums neatbilst reģistrācijas kritērijiem un ieteica atteikt *Ethinylestradiol-Drospirenone 24+4* un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņu veikšanu.