

Aneks II

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie
do obrotu z zastrzeżeniami**

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu z zastrzeżeniami

Po rozważeniu zalecenia PRAC z dnia 16 maja 2013 r. dotyczącego produktów leczniczych zawierających octan cyproteronu/etynyloestradiol (2 mg/0,035 mg) CMDh zgadza się z tym zaleceniem, co opisano poniżej:

Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC dotyczącej produktów leczniczych zawierających octan cyproteronu/etynyloestradiol (2 mg/0,035 mg)

W styczniu 2013 r. francuska agencja ds. leków (ANSM) zdecydowała o zawieszeniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających octan cyproteronu/etynyloestradiol (CPA/EE) (2 mg/0,035 mg) na terenie Francji na okres trzech miesięcy. ANSM uznała, że ryzyko wystąpienia żylnych i tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (VTE i ATE) przewyższa korzyści występujące w leczeniu trądziku.

W związku z powyższym w dniu 4 lutego 2013 r. zgodnie z art. 107i dyrektywy 2001/83/WE¹ Francja zwróciła się do PRAC o ocenę wyżej wspomnianych obaw związanych ze zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi i ich wpływu na stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających octan cyproteronu/etynyloestradiol (2 mg/0,035 mg), a także o ocenę działań koniecznych do zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku oraz o wydanie opinii, czy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla tego produktu powinno zostać utrzymane, zmienione, zawieszone czy wycofane.

Octan cyproteronu wykazuje swe działanie antyandrogenne poprzez blokowanie receptorów androgenów. Obniża on również poziom syntezy androgenów za pośrednictwem mechanizmu ujemnego sprzężenia zwrotnego względem osi podwzgórze–przysadka–jajnik.

Produkt dopuszczono do obrotu po raz pierwszy w 1985 r. w Niemczech, a następnie w pozostałych krajach UE. Treść wskazania do stosowania produktów leczniczych zawierających octan cyproteronu/etynyloestradiol (2 mg/0,035 mg) różni się w poszczególnych państwach członkowskich UE. Zasadniczo produkty lecznicze zawierające octan cyproteronu/etynyloestradiol (2 mg/0,035 mg) są zatwierdzone w leczeniu objawów androgennych u kobiet, takich jak uwydatnione postaci trądziku, łojotok oraz łagodne postaci hirsutyzmu. W niektórych państwach członkowskich leki te są zatwierdzone także w leczeniu łysienia androgenowego.

Kombinacja octan cyproteronu/etynyloestradiol (2 mg/0,035 mg) działa jednocześnie jako hormonalny środek antykoncepcyjny.

Produkty lecznicze zawierające octan cyproteronu/etynyloestradiol (2 mg/0,035 mg) zwiększają ryzyko występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (TE). W lipcu 2002 r. grupa robocza ds. nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (ang. Pharmacovigilance Working Party, PhVWP) omówiła zwiększone ryzyko wystąpienia żylnych oraz tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (VTE i ATE) i stwierdziła, że stosowanie octanu cyproteronu/etynyloestradiolu (2 mg/0,035 mg) należy ograniczyć, biorąc pod uwagę występowanie tych zdarzeń. Treść zalecenia uzgodnionego przez PhVWP jest stosowana w całości jedynie w 11 państwach członkowskich.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe to zdarzenia niepożądane występujące zwykle w żyłach nóg (zakrzepica żył głębokich). W przypadku braku rozpoznania i nierozpoczęcia leczenia lub w przypadku braku wyraźnych objawów zakrzepicy skrzep może przemieścić się do płuc (zatorowość płucna) lub mózgu (zatorowość mózgową). Istnieje także możliwość błędnego rozpoznania, gdyż objawy zdarzeń

¹ Francuskie sprawozdanie oceniające, luty 2013 r. Przesłanki do wszczęcia procedury zgodnie z art. 107i dyrektywy 2001/83/WE dotyczącej cyproteronu/etynyloestradiolu (2 mg/0,035 mg), przedstawione przez ANSM, Francja

zakrzepowo-zatorowych są rozsiiane i rzadko występują w populacji zdrowych młodych kobiet. Ogólnie VTE mogą być śmiertelne w 1–2% przypadków.

Znane czynniki ryzyka związane z VTE obejmują: obecność takich zdarzeń w wywiadzie, ciążę, urazy, zabiegi chirurgiczne, unieruchomienie (np. po zabiegach lub w trakcie długich lotów), otyłość oraz palenie (tj. wszystkie sytuacje, w których występuje zwiększona skłonność do tworzenia zakrzepów). Ponadto ryzyko zwiększają pewne wady wrodzone charakteryzujące się trombofilią. W związku z tym w informacji o poszczególnych produktach zawarto zalecenie, aby przed przepisaniem produktu leczniczego zawierającego etynyloestradiol (EE) (np. doustnych dwuskładnikowych środków antykoncepcyjnych, ang. combined oral contraceptives, COC) przeprowadzić wywiad indywidualny i rodzinny pacjenta pod kątem występowania VTE.

Wykazano, że ryzyko wystąpienia VTE jest największe w pierwszym roku po rozpoczęciu stosowania przez kobietę hormonalnych środków antykoncepcyjnych lub w przypadku ponownego rozpoczęcia ich przyjmowania po przerwie trwającej co najmniej jeden miesiąc (Dinger i wsp., 2007). Po początkowym okresie zwiększonego ryzyka (pierwszy rok) zmniejsza się ono do stałego, niższego poziomu.

W przypadku trądziku o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego i pochodzeniu innym niż hiperandrogenne leczenie obejmuje środki stosowane powierzchniowo. Są wśród nich nadtlenek benzoilu, retinoidy, antybiotyki oraz kwasy salicylowy i azelainowy. Inne metody leczenia trądziku o nasileniu od umiarkowanego do poważnego obejmują antybiotyki (stosowane powierzchniowo i układowo), leki keratolityczne i retinoidy (stosowane powierzchniowo i układowo, obarczone ryzykiem działania teratogennego i łączone z planem zapobiegania ciąży oraz regularnej kontroli czynności wątroby). Dodatkowo istnieją inne farmakologiczne metody leczenia ciężkich objawów androgennych (zwłaszcza hirsutyзму).

Bezpieczeństwo kliniczne stosowania

PRAC dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych uzyskanych na podstawie badań klinicznych i farmakoepidemiologicznych, opublikowanego piśmiennictwa oraz zgłoszeń dokonanych po wprowadzeniu do obrotu produktów leczniczych zawierających octan cyproteronu/etynyloestradiol (2 mg/0,035 mg), a także danych dotyczących zdarzeń zakrzepowo-zatorowych przesłanych przez grupy interesu.

a. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Badania kliniczne

W celu oceny działań związanych z żylnymi i tętniczymi zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi w badaniach klinicznych prowadzonych z użyciem kombinacji CPA/EE omówiono tutaj jedynie te badania, w których dokumentowano zdarzenia niepożądane.

Dziesięć badań klinicznych fazy III, sponsorowanych przez podmiot odpowiedzialny innowacyjnego produktu leczniczego, dotyczących bezpieczeństwa omawianych produktów leczniczych. Całkowita liczba pacjentów narażonych na lek w tych badaniach wyniosła 2455.

Z wyjątkiem raportu z badania AI58 w 10 sponsorowanych przez podmiot odpowiedzialny badaniach klinicznych z użyciem omawianej kombinacji {CPA/EE} (2 mg/0,035 mg) nie zanotowano żadnych VTE ani ATE. W badaniu AI58 VTE wystąpił u jednego pacjenta przyjmującego kombinację CPA/EE.

Podmiot odpowiedzialny przeprowadził systematyczny przegląd publikacji naukowych opublikowanych do dnia 14 lutego 2013 r. w serwisach MEDLINE, EMBASE, Derwent Drug File oraz BIOSIS Previews, w których opisano badania kliniczne dotyczące chorób układu krążenia i stosowania kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg). W trakcie żadnego ze 118 zidentyfikowanych badań klinicznych opisanych w

publikacjach naukowych nie stwierdzono żylnych lub tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych albo zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów prowadzone w ramach obserwacji po wprowadzeniu do obrotu

Obecnie trwają dwa duże badania prowadzone w ramach obserwacji po wprowadzeniu do obrotu, które dostarczają danych o zdarzeniach związanych ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających kombinację CPA/EE (2 mg/0,035 mg). W badaniach tych (INAS-OC i INAS-SCORE) oceniane jest bezpieczeństwo stosowania doustnych dwuskładnikowych środków antykoncepcyjnych, odpowiednio YAZ (3 mg drospirenonu/0,020 mg etynyloestradiolu) i Qlaira (dienogest/walerianian estradiolu, ze schematem dawkowania obejmującym zmniejszanie dawki). Preparaty hormonalne zawierające kombinację CPA/EE (2 mg/0,035 mg) są stosowane w grupach porównawczych uwzględnionych w tych badaniach. Na początku każdego z badań wszystkie włączone do badania kobiety, którym przepisano doustne środki antykoncepcyjne, zapytano o powód ich przepisania (tuż po otrzymaniu przez nie recepty). Z uwagi na obserwacyjny charakter obu badań, w których porównuje się nowo wprowadzane do obrotu doustne dwuskładnikowe środki antykoncepcyjne ze środkami stosowanymi w grupach porównawczych, porównania nie ograniczono do określonych doustnych kombinacji hormonalnych. Personel medyczny rekrutował osoby stosujące kombinację CPA/EE (2 mg/0,035 mg) do tych badań, ponieważ w wielu krajach Europy wskazanie do stosowania tej kombinacji obejmuje antykoncepcję u kobiet z wymagającymi leczenia schorzeniami skóry zależnymi od androgenów.

Badanie INAS-OC

Badanie INAS-OC jest prospektywnym, nieinterwencyjnym badaniem polegającym na aktywnej obserwacji, mającym na celu ocenę ryzyka związanego z krótko- i długoterminowym stosowaniem produktów YAZ (3 mg drospirenon/0,020 mg etynyloestradiol) i Yasmin (3 mg drospirenon/0,030 mg etynyloestradiol), a także doustnych środków antykoncepcyjnych oraz kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg), prowadzonym w 6 krajach europejskich i w Stanach Zjednoczonych. Pierwszorzędownymi obserwacjami są zdarzenia sercowo-naczyniowe, zwłaszcza VTE i ATE, występujące w trakcie przyjmowania doustnych środków antykoncepcyjnych. Do badania obejmującego 7,5% całej badanej populacji zakwalifikowano łączną liczbę 1672 osób stosujących preparaty zawierające kombinację CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

W badaniu tym ok. 60% kobiet, którym przepisano preparat zawierający kombinację CPA/EE (2 mg/0,035 mg), w kwestionariuszu na początku badania podało, że lek ten przepisano im z uwagi na trądzik i/lub zespół wielotorbielowatych jajników (ang. polycystic ovary syndrome, PCOS). Jest tak, mimo że zastosowane kryteria włączenia do badania miały prowadzić do selekcji w przeważającej większości tych pacjentek, dla których pierwotnym powodem konsultacji lekarskiej była antykoncepcja. Fakt, iż kobiety te łączyły tę konsultację z trądzikiem/PCOS, wskazuje na to, że podczas każdej z wizyt omawiano konieczność leczenia schorzeń skóry/hiperandrogenizmu, co doprowadziło do przepisania kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Badanie INAS-SCORE

Prospektywne, nieinterwencyjne badanie INAS-SCORE dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku Qlaira (dienogest/walerianian estradiolu, ze schematem dawkowania obejmującym zmniejszanie dawki) rozpoczęto po wprowadzeniu tego produktu do obrotu w Europie (we wrześniu 2009 r.) oraz w USA (w październiku 2010 r.) i jest ono prowadzone w Austrii, Francji, Niemczech, Włoszech, Polsce, Szwecji, Wielkiej Brytanii i USA. Celem tego wciąż trwającego badania jest ocena zagrożeń związanych z krótko- i długoterminowym stosowaniem produktu Qlaira (dienogest/walerianian estradiolu, ze schematem dawkowania obejmującym zmniejszanie dawki), a także doustnych środków antykoncepcyjnych oraz kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Do badania zakwalifikowano łączną liczbę 1094 osób stosujących preparaty zawierające CPA, co według 6. raportu okresowego z tego trwającego badania stanowi 5,5% całkowitej populacji jego uczestników.

W badaniu tym prawie 67% kobiet, którym przepisano preparaty zawierające CPA, pamiętało z rozmowy ze swoim lekarzem, że lek ten został przepisany w celu leczenia trądziku i/lub PCOS, co sugeruje, iż podczas wizyty omawiano dolegliwości skórne i to one były powodem przepisania kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Podmiot odpowiedzialny wyraził opinię, że dane z obu badań wskazują, iż nawet w sytuacji, gdy głównym powodem wizyty jest prawie na pewno antykoncepcja, 63% przypadków przepisania kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg) może być przez samych pacjentów powiązane z trądzikiem i/lub innymi dolegliwościami o podłożu hiperandrogennym. W celu poznania prawdziwego odsetka takich przypadków konieczne byłoby przeprowadzenie ankiety bezpośrednio wśród lekarzy przepisujących lek. Nie przeprowadzono badania, w którym gromadzono by tego typu dane, zatem należy pamiętać o tym ograniczeniu projektu badania podczas interpretacji całości danych.

Badania kohortowe

Podmiot odpowiedzialny przedłożył wyniki przeglądu 6 badań kohortowych (z których w 2 przypadkach wykonano dodatkowe wewnętrzne analizy kliniczno-kontrolne), a także 7 badań kliniczno-kontrolnych, w których oceniano ryzyko wystąpienia VTE związane ze stosowaniem kombinacji CPA/EE, i jednego badania kohortowego, w którym oceniano ryzyko wystąpienia ATE związane ze stosowaniem tej kombinacji. W badaniach tych ryzyko wystąpienia VTE wśród osób stosujących kombinację CPA/EE porównano z ryzykiem u osób niestosujących leku oraz u osób stosujących różne rodzaje COC. Nie przedstawiono danych porównawczych dotyczących bezpieczeństwa stosowania omawianego leku i produktów zatwierdzonych do leczenia trądziku, hirsutyizmu lub PCOS.

W żadnym z badań nie przedstawiono informacji dotyczących śmiertelności VTE wśród osób stosujących kombinację CPA/EE z wyjątkiem badania Seaman z 2003 r., w którym podano, że żaden ze 179 przypadków VTE, w tym 23 występujące wśród osób narażonych na kombinację CPA/EE (2 mg/0,035 mg), nie był śmiertelny.

Ryzyko wystąpienia VTE w związku ze stosowaniem kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg) oceniano w kilku badaniach obserwacyjnych. W badaniach wykazano znaczną zmienność w zakresie względnego poziomu ryzyka w porównaniu z osobami niestosującymi leku lub osobami stosującymi inne rodzaje COC, a także w zakresie bezwzględnego poziomu ryzyka wystąpienia VTE. We wczesnych badaniach wykazano, że ryzyko wystąpienia (idiopatycznych) VTE wśród osób stosujących kombinację CPA/EE jest większe niż u osób stosujących COC zawierające lewonorgestrel lub konwencjonalne COC z niskim poziomem estrogenów (<50 µg) (Vasilakis-Scaramozza & Jick, 2001, Seaman i wsp., 2003). W kolejnych badaniach (Lidegaard i wsp., 2003, Seaman i wsp., 2004), z których w tym drugim poruszono kwestię czynnika zakłócającego, stwierdzono, że bezwzględny poziom ryzyka wystąpienia VTE wśród kobiet stosujących kombinację CPA/EE jest nieistotnie wyższy niż u kobiet przyjmujących COC. Nowsze badania, w których oceniano ryzyko wystąpienia VTE wśród osób stosujących różne rodzaje COC oraz kombinację CPA/EE (w tym badania Lidegaard, 2009 i Hylckama, 2009), były obarczone poważnymi błędami metodologicznymi (brakujące dane dotyczące czynników zakłócających), wskutek czego zakwestionowano prawidłowość wniosków z tych badań. Dodatkowo prawidłowości dotyczące doustnego stosowania kombinacji CPA/EE oraz COC jako antykoncepcji mogą wykazywać istotne różnice.

Większe prawdopodobieństwo przerwania i ponownego rozpoczęcia przyjmowania leku występuje w przypadku kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg) wskazanej w leczeniu chorób zależnych od androgenów, takich jak trądzik, gdyż w oznakowaniu produktu zamieszczono informację, iż przyjmowanie leku można przerwać po ustąpieniu objawów i rozpocząć ponownie w przypadku ich

nawrotu. Jak wykazały uzyskane niedawno dane, ponowne rozpoczęcie lub zmiana stosowanego COC po okresie przerwy są związane z nadmiernym ryzykiem. Podsumowując, brak jest mocnych dowodów na zwiększone ryzyko wystąpienia VTE w związku ze stosowaniem kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg) w porównaniu z COC, także tych zawierających lewonorgestrel.

W badaniach epidemiologicznych zasugerowano związek między stosowaniem COC w znaczeniu ogólnym a zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych chorób tętnic, takich jak zawał mięśnia sercowego, a także zdarzeń mózgowo-naczyniowych. Zdarzenia te występują rzadko. Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe mogą stanowić zagrożenie dla życia lub zakończyć się śmiercią. Istnieją jedynie skąpe dane dotyczące zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych chorób tętnic związanych ze stosowaniem kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg) lub samego octanu cyproteronu. W przeprowadzonym niedawno badaniu (Lidegaard, 2012) wyniki analiz porównawczych względniego poziomu ryzyka wystąpienia zakrzepowego udaru mózgu i zawału mięśnia sercowego, obejmujących osoby stosujące różne progestyny, w tym lewonorgestrel, oraz niestosujące tych leków, były zbliżone i nie wykazały różnic pomiędzy poszczególnymi progestynami. Dodatkowo nie wykazano istotności statystycznej nawet w przypadku porównania osób stosujących kombinację CPA/EE (2 mg/0,035 mg) z osobami niestosującymi żadnego z leków.

Zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe są znanymi, rzadkimi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem preparatów zawierających kombinację estrogen-progestagen, w tym CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Informacje dotyczące zdarzeń zakrzepowo-zatorowych zostały uwzględnione w corocznych okresowych raportach o bezpieczeństwie (ang. Periodic Safety Update Reports, PSUR) dotyczących kombinacji CPA/EE, przygotowywanych przez podmiot odpowiedzialny innowacyjnego produktu leczniczego. W ostatnim raporcie PSUR (obejmującym okres od 1 czerwca 2011 r. do 31 maja 2012 r., DLP: 31 maja 2012 r.) częstość zgłoszeń wszystkich zdarzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych (tętnicznych, żylnych i nieokreślonych) otrzymanych w okresie objętym raportem wyniosła 1,3 na 100 000 kobietolat. W porównaniu z odpowiednią częstością wykazaną w poprzednich sześciu okresach objętych raportami PSUR, wynoszącą od 0,8 do 1,5 na 100 000 kobietolat, brak jest dowodów na ogólnie większą częstość zgłoszeń dotyczących zdarzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych. Częstość zgłoszeń jest mniejsza niż poziom występowania VTE wykazany w badaniach epidemiologicznych.

W okresie od wprowadzenia kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg) do obrotu na świecie do 30 stycznia 2013 r. podmiot odpowiedzialny otrzymał zgłoszenia dotyczące 968 przypadków (poważnych (93%) i łagodnych (7%)), potwierdzonych (85%) i niepotwierdzonych (15%) medycznie wystąpienia zdarzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych, bez względu na ich charakter (tętnicznych, żylnych i nieokreślonych), u pacjentek z całego świata. Jeden z tych 968 przypadków pochodził z badania klinicznego nr ME94162/AI58. Wspomniane 968 przypadków stanowi 7% zgłoszeń dotyczących niepożądanych działań leku otrzymanych łącznie do dnia 30 stycznia 2013 r. (łączna liczba n = 13 875).

Kombinację CPA/EE (2 mg/0,035 mg) przepisano zgodnie ze wskazaniem (tj. w obecności objawów androgennych) w 40% przypadków, a w 31% przypadków dokonano tego niezgodnie ze wskazaniem (w charakterze środka antykoncepcyjnego lub w celu leczenia nieregularnego cyklu menstruacyjnego). W 30% przypadków wskazanie do przepisania leku było nieznane.

Ogólny globalny wskaźnik doniesień spontanicznych dotyczących każdego rodzaju zdarzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych wynosi 1,3 na 100 000 kobietolat. Szacunki te są oparte na obliczonym globalnym poziomie narażenia pacjentek na lek wynoszącym 75 417 345 kobietolat oraz na 968 otrzymanych z całego świata zgłoszeniach dotyczących zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Wiek uwzględniono w zgłoszeniach dotyczących 877 z 968 (90,6%) pacjentek. W chwili wystąpienia zdarzenia wiek pacjentek wynosił od 13 do 63 lat (średnia 27 lat, mediana 25 lat). W przypadku 88 (9,1%) zgłoszeń dotyczących niepożądanych działań leku pacjentki były w wieku poniżej 18 lat, 639 (66%) zgłoszeń dotyczyło pacjentek w wieku od 18 do 35 lat, a 150 (15,5%) zgłoszeń dotyczyło pacjentek w wieku powyżej 35 lat. Wiek nie uwzględniono w przypadku 91 (9,4%) pacjentek.

Wagę ciała i wzrost uwzględniono w przypadku 258 (26,7%) spośród 968 pacjentek. Wskaźnik BMI u tych pacjentek wynosił od 15 do 54 (średnia 24, mediana 23), a wskaźnik BMI wynoszący powyżej 30 kg/m² odnotowano w przypadku 33 (3,4%) spośród tych zgłoszeń.

Większość zgłoszeń dotyczyło pacjentek w wieku od 18 do 35 lat (66%). Nie wskazuje to na częstsze występowanie zdarzeń, a jedynie na wyższy wskaźnik zgłoszeń w tej grupie wiekowej, gdyż narażenia pacjentek na lek nie podano z podziałem na kategorie wiekowe.

Leki stosowane jednocześnie

W 879 (90,8%) z 968 przypadków zdarzeń zakrzepowo-zatorowych kombinacja CPA/EE (2 mg/0,035 mg) była jedynym podejrzanym lekiem. Kombinację CPA/EE (2 mg/0,035 mg) często stosuje się wraz z cyproteronem 10 mg (CPA 10 mg) w różnych dawkach dobowych w celu zwiększenia ich działania antyandrogennego. Dlatego wśród zebranych z całego świata zgłoszeń dotyczących działań niepożądanych w postaci zdarzeń zakrzepowo-zatorowych uwzględniono także przypadki związane ze stosowaniem kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg) wraz z CPA 10 mg (n = 48 [5%] wszystkich przypadków). Terapia łączona z zastosowaniem kombinacji CPA/EE i CPA 10 mg wykazuje inny profil bezpieczeństwa, o czym wspomniano w oznakowaniu produktów zawierających CPA 10 mg.

Ponadto jednoczesne stosowanie innych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zgłaszanych jako dodatkowy podejrzanym lek udokumentowano w 21 (2,2%) ze zgłoszonych przypadków zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, spośród których w 20 przypadkach pacjentki jednocześnie otrzymywały różnego rodzaju COC, a w jednym przypadku u pacjentki jednocześnie zastosowano wkładkę wewnątrzmaciczną (ang. intrauterine device, IUD) (uwalniającą lewonorgestrel).

Dodatkowo u 20 (2,1%) pacjentek zgłoszono inne podejrzanym leki, takie jak citalopram, talidomid, olanzapina, leki przeciwnowotworowe, natalizumab, metyloprednizolon bursztynian sodu, antybiotyki lub izotretynoina.

Przypadki niezakończone zgonem

W 892 (92,1%) z 968 przypadków zgłoszono niezakończone zgonem zdarzenia zakrzepowo-zatorowe związane ze stosowaniem kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg), spośród których 760 zostało potwierdzonych medycznie. Przekłada się to na ogólny globalny wskaźnik doniesień spontanicznych wynoszący 1,2 zgłoszenia dotyczącego niezakończonego zgonem zdarzenia zakrzepowo-zatorowego związanego ze stosowaniem CPA/EE (2 mg/0,035 mg) na 100 000 kobietolat.

Przypadki śmiertelne

Łącznie 76 (7,9%) z 968 zgłoszeń dotyczących niepożądanych działań leku w postaci zdarzeń zakrzepowo-zatorowych dotyczyło przypadków śmiertelnych, z których 66 zostało potwierdzonych medycznie, a 10 było niepotwierdzonymi medycznie zgłoszeniami użytkowników.

Przekłada się to na ogólny globalny wskaźnik doniesień spontanicznych wynoszący 0,10 zgłoszenia dotyczącego śmiertelnego przypadku zdarzenia zakrzepowo-zatorowego związanego ze stosowaniem CPA/EE (2 mg/0,035 mg) na 100 000 kobietolat. Spośród tych 76 zgłoszeń 67 (88,2%) dotyczyło przypadków zatorowości płucnej ze zgłoszoną zakrzepicą żył głębokich lub bez niej bądź z nieokreśloną zakrzepicą, a 8 (10,5%) dotyczyło zdarzeń mózgowych. Zgłoszono również po 1 (1,3%) przypadku duszności, rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego i zaburzeń krążenia na tle niewydolności

wielonarządowej, ostrej niewydolności wątroby, śpiączki wątrobowej, niewydolności szpiku kostnego, posocznicy grzybiczej, zapalenia płuc i histiocytozy z erytrofagocytozą u pacjentki nadużywającej alkoholu, ostrej białaczki szpikowej, polichemioterapii oraz antybiotykoterapii. Nie zgłoszono śmiertelnych przypadków ATE.

Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Przypadki wystąpienia jednego lub większej liczby ATE w związku ze stosowaniem kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg) opisano w 52 (5,4%) z 968 odebranych zgłoszeń.

Przekłada się to na wskaźnik doniesień wynoszący 0,07 zgłoszenia dotyczącego niepożądanego działania leku związanego ze stosowaniem kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg) na 100 000 kobietolat. Szacunki te są oparte na obliczonym poziomie narażenia pacjentek na lek wynoszącym 75 417 345 kobietolat oraz na 52 otrzymanych z całego świata zgłoszeniach dotyczących tętnicznych zdarzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych.

Nie zgłoszono śmiertelnych przypadków ATE.

Żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Przypadki wystąpienia jednego lub większej liczby VTE w związku ze stosowaniem kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg) opisano w 789 (81,5%) z 968 odebranych zgłoszeń.

Przekłada się to na wskaźnik doniesień wynoszący 1,05 zgłoszenia dotyczącego niepożądanego działania leku związanego ze stosowaniem kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg) na 100 000 kobietolat. Szacunki te są oparte na obliczonym poziomie narażenia pacjentek na lek wynoszącym 75 417 345 kobietolat oraz na 789 otrzymanych z całego świata zgłoszeniach dotyczących żylnych zdarzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych.

Informacje otrzymane po dacie granicznej 30 stycznia 2013 r.

Podjęcie tematu przez media po rozpoczęciu procedury arbitrażowej spowodowało otrzymanie dodatkowej liczby zgłoszeń dotyczących przypadków z przeszłości. Oprócz uwzględnionych w analizie głównej 968 zgłoszeń dotyczących przypadków zdarzeń zakrzepowo-zatorowych podmiot odpowiedzialny otrzymał zgłoszenia dotyczące 175 przypadków (wszystkie poważne, potwierdzone [38,3%, łączna liczba n = 67] i niepotwierdzone [61,7%, łączna liczba n = 108] medycznie) wystąpienia zdarzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych (TE), bez względu na ich charakter (tętnicznych, żylnych i nieokreślonych), w związku ze stosowaniem kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg) u pacjentek z całego świata. Spośród tych 175 zgłoszeń 15 dotyczyło przypadków śmiertelnych (4 zostały potwierdzone medycznie, a 11 było niepotwierdzonymi medycznie zgłoszeniami użytkowników).

Zaktualizowana całkowita liczba zgłoszeń dotyczących zdarzeń zakrzepowo-zatorowych do dnia 6 marca 2013 r. wyniosła 1143.

OGÓLNY globalny wskaźnik doniesień spontanicznych dotyczących wszystkich przypadków zdarzeń zakrzepowo-zatorowych związanych ze stosowaniem kombinacji CPA/EE w dniu 6 marca 2013 r., jako dacie zamknięcia zbierania danych (ang. data lock point, DLP), oszacowano na 1,5 na 100 000 kobietolat, wskaźnik dla przypadków niezakończonych zgonem oszacowano na 1,4 na 100 000 kobietolat, a wskaźnik dla przypadków śmiertelnych oszacowano na 0,1 na 100 000 kobietolat (91 przypadków śmiertelnych [8%] z łącznej liczby 1143 przypadków).

Podsumowując, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe są znanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem preparatów zawierających kombinację estrogen-progestagen. Zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (które w 1–2% przypadków mogą być śmiertelne)

związanych ze stosowaniem kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg) wymieniono w arkuszu CDDS (ang. core company data sheet).

Dodatkowo w części dokumentu dotyczącej zaburzeń krążenia PRAC zalecił zamieszczenie informacji na temat ponownego rozpoczęcia lub zmian w leczeniu. Nadmierne ryzyko wystąpienia VTE jest największe w pierwszym roku po rozpoczęciu stosowania przez kobietę kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg) lub w przypadku ponownego rozpoczęcia albo zmiany w ich przyjmowaniu po przerwie trwającej co najmniej jeden miesiąc.

b. Stosowanie niezgodnie z zaleceniami

Stosowanie niezgodnie z zaleceniami określono na podstawie wskazań do leczenia z użyciem kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg), ponieważ deklaracje dotyczące wskazań z ChPL różnią się w zależności od kraju i odpowiedzi, jakich udzieliły narodowe władze odpowiedzialne za ochronę zdrowia grupie roboczej EMA ds. nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (PhVWP) w procedurze ponownej oceny produktu przeprowadzonej w 2002 r.

Stosowanie niezgodnie z zaleceniami w głównej mierze oznaczałoby przepisywanie kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg) w charakterze środka antykoncepcyjnego pacjentkom, u których nie byłoby wymagane leczenie trądziku. Dokonano przeglądu kilku baz danych.

Dane IMS dotyczące przepisywania leków mają ograniczoną wartość, gdyż nie obejmują kategorii „antykontracepcja w przypadku braku trądziku”. Ponadto dane nie podają informacji pochodzących z wywiadu (np. obecności w wywiadzie trądziku lub objawów hiperandrogennych) lub dotyczących objawów klinicznych w sposób systematyczny, gdyż lekarze często uzupełniają jedynie obowiązkowe informacje w systemie IMS. Brakujące informacje byłyby niezbędne do oceny prawdziwych powodów przepisywania przez lekarzy takiego czy innego produktu.

Dane promocyjne firmy Cegedim wykazały stosowanie leku wyłącznie w celu antykoncepcji na poziomie 32%, a dane z porównań podłużnych wykazały stosowanie leku wyłącznie w tym celu na poziomie 3,4%. Według danych panelowych firmy Pharmedics dotyczących Niemiec poziom stosowania leku w celu antykoncepcji wynosi 53%, z czego w 75% podanym powodem stosowania jest trądzik, a w 25% są to inne powody.

Należy przy tym zauważyć, że określenie przez lekarza zespołu wielotorbielowatych jajników (PCOS) jako wskazania jest zgodne ze stosowaniem kombinacji CPA/EE w leczeniu objawów PCOS związanych z androgenami, takich jak trądzik czy hirsutyzm.

Dane z serwisu IMS Prescriptions Insight dotyczące Francji (z dokonanej przez ANSM ponownej oceny stosunku korzyści do ryzyka, 5 lutego 2013 r.) sugerują, że leki zawierające kombinację CPA/EE (2 mg/0,035 mg) przepisuje się w charakterze środka antykoncepcyjnego.

Dotyczy to 54% z 60% przypadków przepisania leku przez lekarzy pierwszego kontaktu (tj. 32,4% wszystkich przypadków) oraz 75% z 36% przypadków przepisania leku przez ginekologów (27,8% wszystkich przypadków), co sugeruje, że około 60% wszystkich przypadków przepisania kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg) we Francji ma związek z antykoncepcją, zatem biorąc pod uwagę, że jedynym obowiązującym we Francji wskazaniem jest trądzik, takie zastosowanie jest niezgodne z zaleceniami.

Dwa trwające, duże badania prowadzone w ramach obserwacji po wprowadzeniu do obrotu (INAS-OC i INAS-SCORE) dostarczają danych o zdarzeniach związanych ze stosowaniem kombinacji CPA/EE. W badaniach tych oceniane jest bezpieczeństwo stosowania doustnych dwuskładnikowych środków antykoncepcyjnych, odpowiednio YAZ (3 mg drospirenonu/0,020 mg etynyloestradiolu) i Qlaira (dienogest/walerianian estradiolu, ze schematem dawkowania obejmującym zmniejszanie dawki).

Preparaty hormonalne zawierające kombinację CPA/EE są stosowane w grupach porównawczych uwzględnionych w tych badaniach.

Badania te dostarczają pewnych informacji dotyczących stosowania kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg) w charakterze środka antykoncepcyjnego.

W badaniu INAS-OC celem stosowania leku w 28,1% była antykoncepcja, co wśród 1672 osób stosujących preparaty zawierające CPA, które włączono do badania, stanowi 7,5% całej badanej populacji. W badaniu tym ok. 60% kobiet, którym przepisano preparat zawierający CPA, w kwestionariuszu na początku badania podało, że kombinację CPA/EE (2 mg/0,035 mg) przepisano im z uwagi na trądzik i/lub PCOS.

W badaniu INAS-SCORE celem stosowania leku w 20,2% była antykoncepcja, co wśród 1094 osób stosujących preparaty zawierające CPA stanowi 5,5% całej badanej populacji.

Dane z obu badań wskazują, iż nawet w sytuacji, gdy głównym powodem wizyty jest prawie na pewno antykoncepcja, 63% przypadków przepisania kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg) może być przez samych pacjentów powiązane z trądzikiem i/lub innymi dolegliwościami o podłożu hiperandrogennym.

Jest więc oczywiste, że w rozumieniu zatwierdzonych obecnie w UE wskazań obserwuje się stosowanie leku niezgodnie z zaleceniami. Według danych IMS z 2012 r., pochodzących z 16 krajów europejskich odsetek przypadków przepisania kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg) w związku z trądzikiem wynosi od 0 do 54% przy medianie wynoszącej 9%. PRAC rozważył powyższe dane dotyczące produktów leczniczych zawierających kombinację CPA/EE (2 mg/0,035 mg) i zalecił jaśniejsze opisanie wskazania do stosowania tych produktów.

Wnioski dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku

Podsumowując, PRAC rozważył wszystkie dostępne dane dotyczące produktów leczniczych zawierających kombinację CPA/EE (2 mg/0,035 mg) i zalecił wprowadzenie przeciwwskazania do ich stosowania u pacjentów z dziedziczną skłonnością do zakrzepicy żyłnej. Dodatkowo PRAC podkreślił, że produktów tych nie należy przyjmować jednocześnie z innymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi oraz że należy okresowo weryfikować konieczność kontynuowania leczenia, pamiętając, iż czas potrzebny do złagodzenia objawów wynosi co najmniej trzy miesiące.

Skuteczność kliniczna

Produkty lecznicze zawierające kombinację CPA/EE (2 mg/0,035 mg) mają działanie antyandrogenne. Ich działanie w przypadkach hirsutyzmu i łojotoku było badane głównie w kontekście leczenia trądziku i/lub zespołu wielotorbielowatych jajników (PCOS).

U kobiet z dolegliwościami związanymi z wrażliwością skóry na androgeny skuteczność leczenia w przypadku trądziku o nasileniu umiarkowanym i ciężkim z występowaniem/brakiem łojotoku i/lub hirsutyzmu wykazano w ponad 30 sponsorowanych i niesponsorowanych badaniach klinicznych, w tym badaniach porównawczych, badaniach bez grupy kontrolnej oraz badaniach pilotażowych. Czas potrzebny do złagodzenia objawów wynosi co najmniej trzy miesiące, przy czym uzyskane wyniki są wyraźniejsze w przypadku dłuższych okresów leczenia.

a. Leczenie hirsutyzmu

W przypadku leczenia hirsutyzmu (głównie u pacjentów z PCOS) skuteczność w porównaniu z innymi metodami wykazano w 13 badaniach. W opublikowanym niedawno badaniu, w którym porównano kombinację CPA/EE (2 mg/0,035 mg) z kombinacjami drospirenon/EE oraz dezogestrel/EE, wykazano, że po 6 miesiącach stosowania te produkty lecznicze charakteryzowały się taką samą skutecznością,

natomiast po 12 miesiącach najsilniejsze działanie antyandrogenne wykazała kombinacja CPA/EE (2 mg/0,035 mg), druga pod względem skuteczności była kombinacja drospirenon/EE, a najsłabsza okazała się kombinacja dezogestrel/EE. Wyniki te były oczekiwane z uwagi na różnice w antyandrogennych właściwościach cyproteronu, drospirenonu oraz dezogestrelu. Cyproteron wykazuje najsilniejsze działanie antyandrogenne.

Do przeglądu Cochrane'a dotyczącego leczenia hirsutyizmu zakwalifikowano dziewięć badań klinicznych. Tylko w jednym z tych badań oceniano skuteczność kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg) w porównaniu z placebo. W badaniu tym wystąpiło istotne złagodzenie objawów hirsutyizmu, jednak nie przeprowadzono obiektywnej oceny wyników.

W porównaniu kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg) z innymi produktami leczniczymi (spironolaktonem, finasterydem, analogami GnRH, ketokonazolem) nie wykryto żadnych różnic klinicznych w odniesieniu do leczenia hirsutyizmu. Jedyną różnicą pod względem wyników klinicznych była istotna poprawa wyniku oceny w skali Ferrimana-Gallweya (FG) po 12 miesiącach leczenia, uzyskana w porównaniu octanu cyproteronu z flutamidem.

b. Łojotok

Leczenie łojotoku oceniano głównie w kontekście leczenia trądziku. Działanie kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg) w odniesieniu do objawów łojotoku, takich jak przetłuszczanie się skóry i włosów, jest widoczne po 3–4 cyklach leczenia, a wyniki są wyraźniejsze w przypadku dłuższych okresów leczenia. Podobnie jak w przypadku leczenia trądziku, odsetek uzyskanych przypadków poprawy różni się w każdym z badań i zależy od metody użytej do oceny działania leku.

c. Łysienie androgenowe

Dane dotyczące skuteczności kombinacji CPA/EE w leczeniu łysienia androgenowego, z wyjątkiem mechanizmu działania leku, ograniczają się do jednego niewielkiego badania (DeCecco L i wsp., 1987), w którym odnotowano niewielką korzyść z leczenia.

d. Trądzik bez cech androgennych

W odniesieniu do trądziku bez cech androgennych kombinację CPA/EE porównano w jednym badaniu z układowym leczeniem tetracykliną i uzyskano zbliżoną skuteczność (Greenwood R i wsp., 1985). W dwóch badaniach (A18566, 2004, Palombo-Kinne E i wsp., 2009), w których porównano kombinację CPA/EE (2 mg/0,035 mg) z dwuskładnikowym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym dienogest oraz dwuskładnikowym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym norgestimat, również uzyskano zbliżoną skuteczność.

W dwóch badaniach porównano kombinację CPA/EE (2 mg/0,035 mg) z kombinacją lewonorgestrel/EE (LNG/EE). Wyniki wykazały, że po 6 miesiącach leczenia skuteczność kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg) była wyższa w sposób istotny statystycznie niż skuteczność kombinacji LNG/EE.

W przeprowadzonym niedawno przeglądzie Cochrane'a (Arowojolu, AO. i wsp., 2012), w którym oceniano skuteczność dwuskładnikowych środków antykoncepcyjnych w leczeniu trądziku, stwierdzono, że dane dotyczące różnic w badanej porównawczo skuteczności tych środków były zbyt ograniczone, aby możliwe było jakiegokolwiek ostateczne porównanie. Jednak na podstawie najlepszych uzyskanych dowodów autorzy stwierdzili, że leczenie za pomocą octanu cyproteronu łagodziło objawy trądziku lepiej niż leczenie za pomocą lewonorgestrelu, leczenie za pomocą octanu cyproteronu łagodziło objawy trądziku lepiej niż leczenie za pomocą dezogestrelu, przy czym w badaniach uzyskano sprzeczne wyniki, oraz że leczenie za pomocą drospirenonu okazało się skuteczniejsze niż leczenie za pomocą norgestimatu lub octanu nomegestrolu, ale mniej skuteczne od leczenia z użyciem octanu cyproteronu.

e. **Działanie antykoncepcyjne**

Działanie antykoncepcyjne kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg) oceniano w kilku badaniach w momencie dopuszczenia leku do obrotu. Całkowity wskaźnik Pearla dla kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg) uzyskany w dużym badaniu klinicznym wyniósł 0,12 przy górnej granicy 95% przedziału ufności wynoszącej 0,44. Obliczenia te spełniły wymagania odnoszące się do dokładności zawarte w wytycznych dotyczących badań klinicznych steroidowych środków antykoncepcyjnych u kobiet².

Tabela 1 Wskaźnik Pearla oparty na danych z badań klinicznych kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg) (badanie 8186, Aydinlik i wsp., 1990)

	Niepowodzenie metody	Łącznie
liczba cykli	20 746*	21 196
liczba przypadków ciąży	0	2
wskaźnik Pearla	0	0,1226647
dwustronny 95% przedział ufności	0; 0,2311345	0,01485552; 0,4430523

*obliczona jako całkowita liczba cykli (n = 21 196) pomniejszona o liczbę cykli, w których pominięto podanie leku (n = 450).

Dodatkowo działanie antykoncepcyjne kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg) oceniano w badaniu EURAS (European Active Surveillance). Porównanie wskaźników Pearla w badaniu EURAS wykazało, że wskaźnik ten dla kombinacji CPA/EE (2 mg/0,035 mg) wyniósł 0,37 (95% przedział ufności: 0,19–0,65), co okazało się porównywalne do wskaźnika zatwierdzonych dwuskładnikowych środków antykoncepcyjnych (wynoszącego od 0,48 do 0,63).

Wnioski dotyczące skuteczności leku

PRAC rozważył wszystkie skumulowane dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku przedłożone w związku ze wskazaniami dotyczącymi leczenia trądziku i łojotoku, a także hirsutyzmu i łysienia. Odnotowano również dostępne dane dotyczące hormonalnego działania antykoncepcyjnego produktów leczniczych zawierających kombinację CPA/EE (2 mg/0,035 mg). PRAC jest zdania, iż korzyści ze stosowania produktów leczniczych zawierających kombinację CPA/EE (2 mg/0,035 mg) w dalszym ciągu przewyższają ryzyko w leczeniu trądziku związanego z wrażliwością skóry na androgeny o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (z występowaniem łojotoku lub bez niego) i/lub hirsutyzmu u kobiet w wieku rozrodczym. W leczeniu trądziku omawiane produkty lecznicze należy stosować wyłącznie w przypadku niepowodzenia leczenia powierzchniowego lub układowej antybiotykoterapii. W kwestii łysienia, wobec bardzo ograniczonych danych dotyczących skuteczności, PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania omawianych produktów leczniczych nie jest korzystny i w związku z tym ich stosowanie nie powinno już obejmować tego wskazania leczniczego.

Środki służące zminimalizowaniu ryzyka

W ramach działań służących zminimalizowaniu ryzyka PRAC, biorąc pod uwagę wszystkie dane, przyjął zaktualizowane wskazanie i jasno określił warunki, pod którymi stosowanie tych produktów jest wskazane.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia VTE i ATE PRAC uznał, że należy dopilnować, aby wszystkie istotne informacje dotyczące bezpiecznego stosowania zostały dołączone do wszystkich zatwierdzonych produktów i uzgodnił treść odpowiednich akapitów dotyczących ryzyka wystąpienia VTE/ATE.

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

PRAC zatwierdził treść pisma do personelu medycznego (ang. Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) mającego na celu poinformowanie o wyniku niniejszej procedury ponownej oceny, a także przekazanie zaktualizowanego wskazania i podkreślenie ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

PRAC ustalił również, że konieczne jest przedłożenie planu zarządzania ryzykiem, gdyż dla omawianych produktów leczniczych nie wprowadzono dotąd Europejskiego Planu Zarządzania Ryzykiem.

Dodatkowo PRAC nakazał przedłożenie wraz z planem zarządzania ryzykiem protokołu badania nad stosowaniem leku w celu lepszego opisanie praktyk w przepisywaniu tych produktów leczniczych w typowych zastosowaniach klinicznych przez reprezentatywne grupy lekarzy, a także w celu oceny głównych powodów ich przepisywania.

Ponadto PRAC nakazał również przedłożenie wraz z planem zarządzania ryzykiem protokołu badania PASS w celu oceny skuteczności działań służących zminimalizowaniu ryzyka.

W końcu PRAC nakazał przedłożenie wraz z planem zarządzania ryzykiem również materiałów edukacyjnych dla lekarzy przepisujących lek, dotyczących ryzyka wystąpienia VTE i ATE, a także dla pacjentów w celu poinformowania ich o objawach VTE i ATE. Był to także jeden z głównych punktów zaleceń dla PRAC ustalonych na posiedzeniu doradczej grupy ekspertów.

Stosunek korzyści do ryzyka

PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających octan cyproteronu/etynyloestradiol (2 mg/0,035 mg) jest korzystny, gdyż korzyści w dalszym ciągu przewyższają ryzyko w leczeniu trądziku związanego z wrażliwością skóry na androgeny o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (z występowaniem łojotoku lub bez niego) i/lub hirsutyizmu u kobiet w wieku rozrodczym. W leczeniu trądziku omawiane produkty lecznicze należy stosować wyłącznie w przypadku niepowodzenia leczenia powierzchniowego lub układowej antybiotykoterapii. Dodatkowo PRAC zauważył, że te produkty lecznicze wykazują hormonalne działanie antykoncepcyjne i związku z tym ich jednoczesne stosowanie z innymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi jest przeciwwskazane. Ponadto PRAC uzgodnił treść innych zmian w informacji o produkcie, a także wprowadzenie dodatkowych czynności w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz działań służących zminimalizowaniu ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. W kwestii łysienia, wobec całości dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, zwłaszcza w odniesieniu do ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, a także wobec bardzo ograniczonych danych dotyczących skuteczności, PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania omawianych produktów leczniczych nie jest korzystny i w związku z tym ich stosowanie nie powinno już obejmować tego wskazania leczniczego.

Wnioski ogólne i warunki pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Po rozważeniu sprawy zgodnie z załączonym sprawozdaniem oceniającym z procedury arbitrażowej PRAC zaleca, aby:

- a. podmioty odpowiedzialne sfinansowały badanie dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów po wprowadzeniu do obrotu wraz z oceną następczą wyników tego badania;
- b. podmioty odpowiedzialne wprowadziły działania służące zminimalizowaniu ryzyka;
- c. treść pozwoleń na dopuszczenie do obrotu została zmieniona.

PRAC uznał, że potrzebne jest rozesłanie pisma do personelu medycznego (DHPC), którego celem jest poinformowanie tych osób o wynikach niniejszej oceny.

PRAC zalecił też, aby podmiot odpowiedzialny przedłożył pełen plan zarządzania ryzykiem (ang. risk management plan, RMP) w ciągu 3 miesięcy od decyzji dotyczącej niniejszej procedury. Jako część planu zarządzania ryzykiem należy również przedłożyć protokół badania nad stosowaniem leku w celu lepszego opisanie praktyk w przepisywaniu tych produktów leczniczych w typowych zastosowaniach klinicznych przez reprezentatywne grupy lekarzy, a także w celu oceny głównych powodów ich przepisywania.

PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających octan cyproteronu/etynyloestradiol (2 mg/0,035 mg) w leczeniu trądziku związanego z wrażliwością skóry na androgeny o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (z występowaniem łojotoku lub bez niego) i/lub hirsutyizmu u kobiet w wieku rozrodczym jest w dalszym ciągu korzystny pod warunkiem wprowadzenia ograniczeń, ostrzeżeń i innych zmian w informacji o produkcie, a także dodatkowych czynności w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz działań służących zminimalizowaniu ryzyka.

Podstawy do zalecenia PRAC

Zważywszy, że

- PRAC rozważył procedurę zgodną z art. 107i dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą produktów leczniczych zawierających octan cyproteronu/etynyloestradiol (2 mg/0,035 mg);
- PRAC dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych uzyskanych na podstawie badań klinicznych i farmakoepidemiologicznych, opublikowanego piśmiennictwa oraz zgłoszeń dokonanych po wprowadzeniu do obrotu produktów leczniczych zawierających octan cyproteronu/etynyloestradiol (2 mg/0,035 mg), a także przesłanych przez interesariuszy danych dotyczących ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych;
- PRAC potwierdził istnienie ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w związku ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających octan cyproteronu/etynyloestradiol (2 mg/0,035 mg) i zalecił jasne określenie objawów zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, a także związanych z nimi czynników ryzyka;
- PRAC rozważył też wszystkie skumulowane dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku przedłożone w związku ze wskazaniami dotyczącymi leczenia trądziku i łojotoku, a także hirsutyizmu i łysienia;
- PRAC odnotował również dostępne dane dotyczące hormonalnego działania antykoncepcyjnego produktów leczniczych zawierających octan cyproteronu/etynyloestradiol (2 mg/0,035 mg);
- PRAC jest zdania, iż korzyści ze stosowania produktów leczniczych zawierających octan cyproteronu/etynyloestradiol (2 mg/0,035 mg) w dalszym ciągu przewyższają ryzyko w leczeniu trądziku związanego z wrażliwością skóry na androgeny o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (z występowaniem łojotoku lub bez niego) i/lub hirsutyizmu u kobiet w wieku rozrodczym. W leczeniu trądziku omawiane produkty lecznicze należy stosować wyłącznie w przypadku niepowodzenia leczenia powierzchniowego lub układowej antybiotykoterapii;
- Na podstawie dostępnych obecnie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku PRAC uznał, że w celu utrzymania korzystnego stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających octan cyproteronu/etynyloestradiol (2 mg/0,035 mg) w wyżej wymienionych wskazaniach ich stosowanie powinno być przeciwwskazane u pacjentów z dziedziczną skłonnością do zakrzepicy żyłnej. Dodatkowo PRAC podkreślił, że produktów tych nie należy przyjmować jednocześnie z innymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi. Ponadto PRAC zalecił dalsze zmiany w informacji o produkcie, uwzględniające potrzebę okresowej

weryfikacji konieczności kontynuowania leczenia, pamiętając, iż czas potrzebny do złagodzenia objawów wynosi co najmniej trzy miesiące;

- PRAC stwierdził też, że potrzebne jest wprowadzenie dalszych działań służących zminimalizowaniu ryzyka, takich jak przekazanie informacji dla pacjentów i personelu medycznego. Rozważono również przeprowadzenie badania nad stosowaniem leku w celu opisanie praktyk w przepisywaniu tych produktów leczniczych w typowych zastosowaniach klinicznych przez reprezentatywne grupy lekarzy. Ponadto PRAC nakazał przeprowadzenie badania PASS w celu oceny skuteczności działań służących zminimalizowaniu ryzyka;
- W kwestii łysienia, wobec całości dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, zwłaszcza w odniesieniu do ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, a także wobec bardzo ograniczonych danych dotyczących skuteczności, PRAC stwierdził, że zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE stosunek korzyści do ryzyka stosowania omawianych produktów leczniczych nie jest korzystny i w związku z tym ich stosowanie nie powinno już obejmować tego wskazania leczniczego.

Zgodnie z art. 107j ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE PRAC większością głosów zalecił, aby:

- a. podmioty odpowiedzialne sfinansowały badanie dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów po wprowadzeniu do obrotu wraz z oceną następczą wyników tego badania, a także badanie nad stosowaniem leku (patrz Aneks IV — Warunki pozwoleń na dopuszczenie do obrotu);
- b. podmioty odpowiedzialne wprowadziły działania służące zminimalizowaniu ryzyka;
- c. treść pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających octan cyproteronu/etynyloestradiol (2 mg/0,035 mg) (patrz Aneks I) została zmieniona (zgodnie ze zmianami w informacji o produkcie zawartymi w Aneksie III).

Opinia CMDh

Po rozważeniu zalecenia PRAC z dnia 16 maja 2013 r. zgodnie z art. 107k ust. 1 i 2 dyrektywy 2001/83/WE CMDh podjął decyzję o zmianie warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających octan cyproteronu/etynyloestradiol (2 mg/0,035 mg), w przypadku których odpowiednie części charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta przedstawiono w Aneksie III, pod warunkami przedstawionymi w Aneksie IV.