

II priedas

Mokslinés išvados

Mokslinės išvados

Etinilestradiolis yra sintetinis estrogenas, o dienogestas – nortestosterono darinys, kuriame, priešingai nei kituose dariniuose, 17a padėtyje yra cianmetilo grupė. Dienogestas turi antiandrogeninių savybių, jo afiniškumas su progesterono receptoriais *in vitro* yra 10–30 kartų mažesnis nei kitų sintetinių progestogenų. Dienogestas neturi reikšmingo androgeninio, mineralokortikoidinio ar gliukokortikoidinio poveikio *in vivo*. Kontraceptinis šio derinio poveikis pagrįstas įvairių poveikių, iš kurių svarbiausi – ovuliacijos slopinimas ir sekrecijos gimdos kaklelyje pokyčiai, sąveika. Manoma, kad sudėtiniai geriamieji kontraceptikai (SGK) pagerina aknės būklę veikiant keliems mechanizms.

Tuo metu, kai buvo inicijuojama kreipimosi procedūra, Jungtinė Karalystė laikėsi nuomonės, kad dėl nepakankamų duomenų apie šio derinio veiksmingumą esant šiai indikacijai vaistinių preparatų, kuriame yra šio derinio, naudos ir rizikos santykis, kai jie vartojami pagal šią indikaciją, yra nepalankus, taip pat, kad šio derinio saugumo charakteristikos nepriimtinos, ypač dėl venų tromboembolijos reiškinių (VTR) rizikos, ir kad tikslinė šių vaistinių preparatų populiacija, kuriai taikytina minėta indikacija, yra didelė, taigi moterys be reikalo vartotų nedidelio veiksmingumo vaistus, kurie gali kelti didesnę VTR riziką, kai rinkoje yra kitų ir saugesnių vaistų aknei gydyti.

Atsižvelgdama į tai, kas išdėstyta pirmiau, ir į būtinybę imtis veiksmų ES lygmeniu, Jungtinė Karalystė laikėsi nuomonės, jog ES svarbu, kad šis klausimas būtų perduotas Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP), ir 2016 m. vasario 18 d. paprašė šio komiteto, vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsniu, pateikti savo nuomonę, ar nereikėtų panaikinti pagal minėtą indikaciją suteiktų šių preparatų registracijos pažymėjimų, sustabdyti jų galiojimo, keisti jų sąlygų ar reikėtų palikti juos galioti, taikant šią indikaciją:

„Moterims, kurioms nenustatyta geriamųjų kontraceptikų vartojimo kontraindikacijų ir kurių ligos gydymas išviršinio vartojimo vaistais buvo neveiksmingas, diagnozuotos vidutinio sunkumo aknės gydymas“.

Bendroji mokslinio vertinimo santrauka

Apsvarstęs esamus duomenis, pateiktus dienogesto ir etinilestradiolio derinio veiksmingumui pagrįsti, CHMP priėjo prie išvados, kad iš esmės pakanka duomenų šio derinio vartojimui pagal aknės indikaciją pagrįsti. Iš III fazės klinikinių tyrimų duomenų matyti, kad juose dalyvavo daugiausia vidutinio sunkumo akne (paprastaisiais spuogais) sergančios pacientės. Tai atitinka šiuo metu patvirtintas gydymo gaires, kuriose nurodyta, kad sudėtiniai geriamieji kontraceptikai (SGK) neskiriami sergant lengvos formos akne, bet juos galima skirti kaip vienus iš galimų vaistų moterims, sergančioms vidutinio sunkumo arba sunkios formos akne.

Turimi saugumo duomenys patvirtino, kad atliekant III fazės tyrimus, dienogesto ir etinilestradiolio derinio (DED) ir palyginamųjų preparatų sukelti nepageidaujami reiškiniai buvo labai panašūs ir kad nė vienas saugumo rodiklis nesukėlė abejonių. Venų tromboembolijos reiškinių (VTR) ir arterijų tromboembolijos reiškinių (ATR) rizika itin svarbi, nes šiuo metu nepakanka duomenų, pagal kuriuos būtų galima aiškiai nustatyti santykinę tokių vaistinių preparatų sukeltų tromboembolijos reiškinių riziką, palyginti su kitais sudėtiniais hormoniniais kontraceptikais, kurių sudėtyje yra kitų progestogenų. Vis dėlto CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad atliekant III fazės tyrimus, VTR atveju nenustatyta, o registruotojų pateikti saugumo duomenys nesukėlė jokių naujų abejonių dėl šių vaistų saugumo. Geriamieji kontraceptikai taip pat gali pakenkti paauglių kaulinio audinio metabolizmui, nors tikėtina, kad nutraukus gydymą, šis poveikis yra grįžtamas.

Atsižvelgiant į šio sutrikimo pobūdį, nustatytą tokių vaistinių preparatų naudą ir santykinę riziką, palyginti su esamais kitais vaistais, bei gairėse pateikiamas rekomendacijas, prieš skiriant SGK, pirmiausiai reikėtų išbandyti gydymą vietinio poveikio vaistais arba geriamaisiais antibiotikais. Todėl laikomasi nuomonės, kad DED naudos ir rizikos santykis, kai šie vaistiniai preparatai skiriami kaip

antros eilės vaistai vidutinio sunkumo akne sergančioms moterims, yra palankus. CHMP taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad siekiant, jog moterys be reikalo nevartotų vaisto, kuris gali kelti didesnę VTR riziką, kai rinkoje yra kitų ir saugesnių vaistų nuo aknės, pagal šią indikaciją tokie vaistiniai preparatai turėtų būti skiriami tik toms moterims, kurios nusprendžia vartoti kontracepcijos priemones, o pasirenkant šį sudėtinį geriamąjį kontraceptiką, sprendimas turi būti priimamas sąmoningai ir gerai apsvarsčius visus tokio sprendimo aspektus.

Atsižvelgiant į tai, kad vaisto poveikis aknės būklei ryškiausiai matomas praėjus 6 gydymo mėnesiams, ir į VTR riziką, kuri kiekybiškai dar nėra įvertinta, po 3–6 mėnesių nuo gydymo pradžios, o vėliau – periodiškai reikia tikrinti moterų sveikatos būklę, siekiant įvertinti, ar verta tęsti gydymą šiuo vaistu.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, CHMP priėjo prie išvados, kad pagal aknės indikaciją skiriamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dienogesto ir etinilestradiolio derinio, naudos ir rizikos santykis yra palankus, tačiau turi būti padaryti pirmiau aprašyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- CHMP apsvaustė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistų, kurių sudėtyje yra 2 mg dienogesto ir 0,03 mg etinilestradiolio, skiriamų vidutinio sunkumo akne sergančioms moterims, kurių gydymas išviršinio poveikio vaistais buvo neveiksmingas;
- CHMP apsvaustė visus turimus klinikinius tyrimus, publikuotus straipsnius ir po vaisto pateikimo rinkai surinktus duomenis, įskaitant registruotojų atsakymus dėl DED veiksmingumo gydant aknę, taip pat jų pateiktus duomenis apie šių vaistų saugumą, ypač susijusius su venų ir arterijų tromboembolijos reiškinų rizika;
- CHMP laikėsi nuomonės, kad III fazės klinikinių tyrimų duomenys visapusiškai patvirtina vaistų, kurių sudėtyje yra 2 mg dienogesto ir 0,03 mg etinilestradiolio, veiksmingumą gydant vidutinio sunkumo aknę, diagnozuotą moterims, kurių gydymas išviršinio poveikio vaistais arba geriamaisiais antibiotikais buvo neveiksmingas, ir jį taip pat patvirtinta organizacijos „Cochrane“ atlikta sudėtinių geriamųjų kontraceptikų poveikio gydant aknę peržiūra;
- CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad VTR rizika vartojant sudėtinius hormoninius kontraceptikus, kurių sudėtyje yra dienogesto, dar nevysiškai išsamiai ištirta. Nežinoma, ar VTR rizika vartojant DED yra mažesnė ar didesnė, nei vartojant sudėtinius geriamuosius kontraceptikus, kurių sudėtyje yra levonorgestrelio (ji pasireiškia 5–7 moterims iš 10 000), etonorgestrelio (6–12 moterų iš 10 000) ar drospirenono (9–12 moterų iš 10 000, palyginti su 2 iš 10 000 moterų, kurios nevalo sudėtinių hormoninių kontraceptikų). Vis dėlto CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad atliekant III fazės tyrimus, VTR atvejų nenustatyta, o registruotojų pateikti saugumo duomenys nesukėlė jokių naujų abejonių dėl šių vaistų saugumo;
- CHMP taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad pirminė aknės indikacija yra pernelyg plati, dėl to moterys be reikalo vartotų vaistą, kuris gali kelti didesnę VTR riziką, kai rinkoje yra kitų ir saugesnių vaistų nuo aknės. Todėl CHMP sutarė, kad pagal aknės indikaciją tokie vaistiniai preparatai turėtų būti skiriami tik toms moterims, kurios nusprendžia vartoti geriamuosius kontraceptikus, ir kad pasirenkant šį sudėtinį geriamąjį kontraceptiką, sprendimas turi būti priimamas sąmoningai ir gerai apsvarsčius visus tokio sprendimo aspektus;
- CHMP sutarė, kad po 3–6 mėn. nuo gydymo pradžios, o vėliau – periodiškai turėtų būti tikrinama nuo aknės gydomų pacientų sveikatos būklė. Tokia išvada buvo padaryta atsižvelgus į tai, kad norint įvertinti gydymo poveikį, turi praeiti bent 3 mėnesiai, o vaisto poveikis aknės būklei ryškiausiai matomas po 6 gydymo mėnesių (tai patvirtina abiejų III fazės tyrimų

rezultatai), taip pat turint omeny tai, kad, atsižvelgiant į vis dar kiekybiškai neįvertintą VTR riziką, periodiškai reikia tikrinti moterų sveikatos būklę, siekiant įvertinti, ar verta tęsti gydymą šiuo vaistu;

- CHMP laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dienogesto ir etinilestradiolio derinio, nauda tebėra didesnė už jų keliamą riziką, kai jie skiriami kaip antros eilės vaistai vidutinio sunkumo akne sergančioms moterims, kurios nusprendžia vartoti geriamąjį kontraceptiką, tik jeigu šie vaistiniai preparatai vartojami tais atvejais, kai tinkami išviršinio poveikio vaistai arba geriamieji antibiotikai nebuvo veiksmingi.

CHMP nuomonė

Dėl šių priežasčių CHMP laikosi nuomonės, kad pagal aknės indikaciją skiriamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dienogesto ir etinilestradiolio derinio, naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti pirmiau aprašyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

Todėl CHMP rekomenduoja keisti pagal aknės indikaciją skiriamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dienogesto ir etinilestradiolio derinio, registracijos pažymėjimų sąlygas.