

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Etinüülöstradiool on sünteetiline östrogeen ja dienogest on nortestosterooni unikaalne derivaat, mille positsioonis 17a on tsüanometüülrühm. Dienogestil on antiandrogeensed omadused ja *in vitro* 10–30 korda väiksem afiinsus progesterooni retseptori suhtes kui teistel sünteetilistel progestageenidel. Dienogestil puudub *in vivo* oluline androgeenne, mineraalokortikoidne ja glükokortikoidne toime. Selle kombinatsiooni kontratseptiivne toime põhineb eri toimete vastastikmõjul, millest tähtsamad on ovulatsiooni pärssimine ja emakakaela sekreedi muutused. Arvatakse, et kombineeritud suukaudsed kontratseptiivid vähendavad mitmesuguste mehhanismide kaudu aknet.

Esildise tegemise ajal leidis Ühendkuningriik, et riski ja kasulikkuse analüüs akne näidustuse korral ei ole otstarbekas, sest puuduvad piisavad andmed kombinatsiooni efektiivsuse kohta akne näidustusel, kombinatsioonil on vastuvõetamatu ohutusprofiil, eriti venoosse trombemboolia riski korral ning asjaolu tõttu, et seda näidustust esineb sihtpopulatsioonis paljudel ja naised saaksid tarbetut ravi, millel on väike tõhusus ja suurem potentsiaalne venoosse trombemboolia risk, samal ajal kui akne raviks pakutakse muid ohutumaid võimalusi.

Arvestades eespool toodut ja vajadust ELi tasandil tegutsemise järele, leidis Ühendkuningriik, et liidu huvides on edastada see küsimus arutamiseks inimravimite komiteele. 18. veebruaril 2016 palus ta inimravimite komiteelt vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 31 arvamust selle kohta, kas eespool toodud näidustuse korral kasutatavate kõnealuste ravimite müügiluba tuleb säilitada, muuta, peatada või tagasi võtta, kui tegu on järgmise näidustusega:

„Mõõduka raskusega akne ravi naistel, kellel puuduvad vastunäidustused suukaudsete kontratseptiivide kasutamiseks ja kellel paikne ravi oli ebaefektiivne.“

Teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Võttes arvesse dienogesti/etinüülöstradiooli efektiivsust toetavaid andmeid, järeldas inimravimite komitee, et üldiselt leidub piisavalt tõendeid, mis toetavad kombinatsiooni kasutamist akne näidustuse korral. III faasi kliinilistes uuringutes tõendati, et uuringutes osalenud patsientidel esines valdavalt mõõduka raskusega akne. See on kooskõlas praeguste ravisuunistega, mille kohaselt ei ole kombineeritud suukaudsed kontratseptiivid näidustatud kerge akne korral, kuid neid peetakse alternatiivseks ravivõimaluseks mõõduka kuni raske aknega naistel.

Olemasolevad ohutusandmed kinnitasid, et dienogesti/etinüülöstradiooli ja võrdlusravimite kõrvalnähtude profiil oli III faasi uuringutes väga sarnane ning ükski ohutusparameeter probleeme ei põhjustanud. Eriti tähtis on venoosse trombemboolia ja arteriaalse tromboosi risk, sest seni ei ole piisavalt andmeid, et selgelt määrata trombembooliliste tüsistuste suhtelist riski võrreldes teisi progestageene sisaldavate muude kombineeritud hormonaalsete kontratseptiividega. Inimravimite komitee märkis, et III faasi uuringutes ei esinenud ühtegi venoosse trombemboolia juhtu ja müügiloa hoidja esitatud ohutusandmed ei tekitanud ühtegi uut ohutusküsimust. Suukaudsed kontratseptiivid võivad noorukitel mõjutada ka luu ainevahetust, kuigi see toime on ravi katkestamisel tõenäoliselt taanduv.

Arvestades seisundi olemust, kasulikkust ja suhtelist riski võrreldes teiste olemasolevate ravimeetoditega ning suuniste soovitusi, peab enne kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamist ära proovima paiksed ravimeetodid ja ravi suukaudsete antibiootikumidega. Seega leitakse, et dienogesti/etinüülöstradiooli kasutamisel teise rea ravina mõõduka raskusega aknega naistel on kasulikkuse ja riski suhe positiivne. Ühtlasi märkis inimravimite komitee, et kui on olemas muud ohutumad akneravi võimalused, siis vältimaks naiste tarbetut ravimist viisil, millega kaasneb potentsiaalselt suurem venoosse trombemboolia risk, peab näidustust piirama naistega, kes valivad kontratseptiivide kasutamise, ning et kombineeritud suukaudse kontratseptiivi valimisel tuleb teha teadlik ja hästi läbi mõeldud otsus.

Võttes arvesse, et tugevaimat toimet aknele kirjeldatakse kuuekuulise ravi järel, ning võrreldes seda seni veel täpselt teadmata venoosse trombemboolia riskiga, tuleb naispatsiente hinnata 3–6 kuud pärast ravi alustamist ja seejärel korrapäraselt, et selgitada välja ravi jätkamise vajadus.

Eeltoodu põhjal järeldas inimravimite komitee, et akne korral jääb dienogesti/etinüülöstradiooli sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal positiivseks, kui ravimiteabesse tehakse eespool kirjeldatud muudatused.

Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee menetles direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohaselt dienogesti 2 mg ja etinüülöstradiooli 0,03 mg sisaldavaid ravimeid mõõduka raskusega akne raviks naistel, kellel paikne ravi oli ebaefektiivne;
- inimravimite komitee võttis arvesse kõiki kättesaadavaid kliinilisi uuringuid, avaldatud erialakirjandust ja turustamisjärgset kogemust, sealhulgas müügiloa hoidjate vastuseid dienogesti/etinüülöstradiooli tõhususe kohta akne ravis ja nende ravimite ohutust, eriti seoses venoosse trombemboolia ja arteriaalse trombemboolia riskiga;
- inimravimite komitee leidis, et dienogesti 2 mg ja etinüülöstradiooli 0,03 mg sisaldavate ravimite tõhusus mõõduka raskusega akne raviks naistel, kellel paikne ravi või suukaudsed antibiootikumid olid ebaefektiivsed, oli III faasi kliiniliste uuringute andmetel hästi tõendatud ning lisatõendeid saadi Cochrane'i ülevaatuses kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamise kohta akne raviks;
- inimravimite komitee märkis, et dienogesti sisaldavate kombineeritud kontratseptiivide venoosse trombemboolia riski ei ole veel täiel määral kirjeldatud. Ei ole teada, kas venoosse trombemboolia risk on dienogesti/etinüülöstradiooli kasutamisel väiksem või suurem kui nendel kombineeritud suukaudsetel kontratseptiividel, mis sisaldavad levonorgestreeli (5–7 juhtu 10 000 naise kohta), etonorgestreeli (6–12 juhtu 10 000 naise kohta) või drospirenooni (9–12 juhtu 10 000 naise kohta võrreldes kahe juhuga 10 000 naise kohta, kes kombineeritud hormonaalseid kontratseptiive ei kasuta). Siiski märkis inimravimite komitee, et III faasi uuringutes ei esinenud ühtegi venoosse trombemboolia juhtu ja müügiloa hoidja esitatud ohutusandmed ei tekitanud ühtegi uut ohutusküsimust;
- inimravimite komitee märkis veel, et algne akne näidustus oli liiga üldine ja seetõttu võidakse naisi ravida tarbetult viisil, millega kaasneb suurem potentsiaalne venoosse trombemboolia risk, kui on olemas muud ohutud akneravi võimalused. Seepärast nõustus inimravimite komitee, et näidustust tuleb piirata naistega, kes valivad kontratseptiivide kasutamise, ning et kombineeritud suukaudse kontratseptiivi valimisel tuleb teha teadlik ja hästi läbi mõeldud otsus;
- inimravimite komitee nõustus, et aknega patsiente peab hindama 3–6 kuud pärast ravi algust ja seejärel korrapäraselt. See järelalus põhines asjaolul, et ravi peab toime täheldamiseks kestma vähemalt kolm kuud, kusjuures tugevaimat toimet aknele täheldatakse pärast kuuekuulist ravi (mida tõendavad mõlema III faasi uuringu tulemused). Arvestades seni täpselt teadmata venoosse trombemboolia riski, tuleb naispatsiente pidevalt hinnata, et selgitada välja ravi jätkamise vajadus;
- inimravimite komitee on arvamusel, et teise rea ravimina ületab dienogesti/etinüülöstradiooli sisaldavate ravimite kasulikkus endiselt riskid mõõduka aknega naiste korral, kes valivad suukaudse kontratseptiivi kasutamise, eeldusel et ravimit kasutatakse alles pärast seda, kui

ravi sobivate paiksete ravimeetodite ja suukaudsete antibiootikumidega on olnud ebaefektiivne.

Inimravimite komitee arvamus

Seega leiab inimravimite komitee, et dienogesti/etinüülöstradiooli sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal akne korral jääb positiivseks, kui ravimiteabesse tehakse eespool kirjeldatud muudatused.

Seetõttu soovitab inimravimite komitee muuta akne näidustuse korral kasutatavate, dienogesti/etinüülöstradiooli sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi.