

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Etinilestradiols ir sintētisks estrogēns, bet dienogests ir nortestosterona atvasinājums, kas ir unikāls, jo ietver cianometila grupu 17.α pozīcijā. Dienogests uzrāda antiandrogēna iedarbību un 10–30 reizu zemāku afinitāti pret progesterona receptoriem *in vitro* apstākļos nekā citi sintētiskie progestagēni. Dienogestam *in vivo* nav nozīmīgas iedarbības uz androgēniem, minerālkortikoidiem vai glikokortikoidiem. Šīs kombinācijas kontraceptīvā iedarbība ir balstīta uz dažādu ietekmju mijiedarbību, no kurām par nozīmīgākajām tiek uzskatītas ovulācijas inhibēšana un dzemdes kakliņa sekrēcijas izmaiņšana. Tiek uzskatīts, ka kombinētie perorālie kontracepcijas līdzekļi (COC) ar vairāku mehānismu palīdzību uzlabo aknes stāvokli.

Laikā, kad tika lemts šo jautājumu nodot izskatīšanai, Apvienotā Karaliste uzskatīja, ka riska un ieguvumu analīze aknes indikācijai nav pozitīva, pamatojoties uz nepietiekamajiem datiem par šīs kombinācijas efektivitāti aknes ārstēšanā, nepieņemamo drošuma profilu, jo īpaši vēnu tromboembolijas notikumu (VTE) risku, un to, ka minētā indikācija ietver plašu mērķa pacientu populāciju, tāpēc sievietes tiktu nevajadzīgi pakļautas terapijai, kam ir ierobežota efektivitāte un potenciāli augstāks VTE risks, kaut gan ir pieejamas alternatīvas un drošākas aknes ārstēšanas iespējas.

Ņemot vērā iepriekš minēto un nepieciešamību rīkoties ES mērogā, Apvienotā Karaliste uzskatīja, ka Savienības interesēs ir šo jautājumu nodot izskatīšanai CHMP, un 2016. gada 18. februārī lūdza CHMP sniegt atzinumu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu par to, vai šādu zāļu reģistrācijas apliecības būtu jāpatur spēkā, jāmaina, jāaptur vai jāanulē saistībā ar šo indikāciju:

“Vidēji smagas aknes ārstēšanai sievietēm, kurām nav kontraindicēti perorālie kontracepcijas līdzekļi un kurām lokālā ārstēšana bijusi neefektīva”.

Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Izvērtējot esošos datus, kas pamato dienogesta/etinilestradiola efektivitāti, CHMP secināja, ka ir pietiekami pierādījumi, kas atbalsta šīs kombinācijas lietošanu aknes indikācijai. III fāzes klīniskie pētījumi pierādīja, ka pētāmajām pacientēm pārsvarā ir vidēji smagas pinnes (*acne vulgaris*). Tas atbilst pašreizējām ārstēšanas vadlīnijām, kas nosaka, ka kombinētie perorālie kontracepcijas līdzekļi (COC) nav indicēti vieglas aknes gadījumā, bet to lietošanu var apsvērt kā alternatīvu terapiju sievietēm ar vidēji smagu līdz smagu akni.

Pieejamie drošuma dati apstiprina, ka DNG/EE un salīdzināmo zāļu nevēlamo notikumu profils III fāzes pētījumos ir ļoti līdzīgs un neviens no drošuma parametriem neraisa nekādas bažas. Vēnu tromboembolijas notikumu (VTE) un artēriju tromboembolijas notikumu (ATE) risks ir īpaši svarīgs, jo pagaidām nepietiek datu, lai skaidri noteiktu tromboembolijas notikumu relatīvo risku, salīdzinot ar citiem kombinētajiem hormonālās kontracepcijas līdzekļiem, kuri satur citus progestagēnus. Taču CHMP norādīja, ka III fāzes pētījumos nebija neviena VTE gadījuma, un reģistrācijas apliecības īpašnieku sniegtie drošuma dati nerada jaunas bažas par drošumu. Perorālie kontracepcijas līdzekļi var ietekmēt arī kaulu metabolismu pusaudzēm, bet pēc terapijas pārtraukšanas šī ietekme, visticamāk, ir atgriezeniska.

Ņemot vērā šī veselības traucējuma būtību, novērotos ieguvumus un relatīvos riskus, salīdzinot ar pieejamajām alternatīvajām ārstēšanas iespējām, kā arī vadlīnijās sniegtos ieteikumus, vispirms ir jāizmēģina lokālās terapijas iespējas un ārstēšana ar perorāli lietojamām antibiotikām, pirms pāriet uz COC kā pēdējo iespēju. Tāpēc DNG/EE ieguvumu un riska attiecība tiek uzskatīta par pozitīvu kā otrās rindas ārstēšanas iespējai sievietēm ar vidēji smagu akni. CHMP arī norādīja, ka nolūkā izvairīties no sieviešu nevajadzīgas pakļaušanas terapijai ar potenciāli augstāku VTE risku, kad ir pieejamas alternatīvas un drošākas aknes ārstēšanas iespējas, šī indikācija ir jāattiecina tikai uz sievietēm, kuras

vēlas lietot kontracepcijas līdzekļus, un ir jāpieņem apzināts un labi pārdomāts lēmums par šī COC izvēlēšanos.

Tā kā izteiktākā iedarbība pret akni ir novērojama pēc 6 mēnešus ilgas ārstēšanas un vienlaikus pastāv VTE risks, kas vēl ir jānosaka kvantitatīvi, sievietes ir jāizmeklē 3–6 mēnešus pēc ārstēšanas sākuma un regulāri pēc tam, lai izvērtētu nepieciešamību turpināt ārstēšanu.

Nemot vērā iepriekš minēto, CHMP secināja, ka dienogestu/etinilestradiolu saturošām zālēm ieguvumu un riska līdzsvars ir pozitīvs ar nosacījumu, ja zāļu aprakstā tiek ieviestas iepriekš norādītās izmaiņas.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas atzinuma pamatojums

Tā kā:

- CHMP ievēroja Direktīvas 2001/83/EK 31. pantā noteikto procedūru attiecībā uz dienogestu (DNG) 2 mg un etinilestradiolu (EE) 0,03 mg saturošu zāļu lietošanu sievietēm ar vidēji smagu akni, kurām lokālā ārstēšana bijusi neefektīva;
- CHMP ņēma vērā visus pieejamos klīniskos pētījumus, publicēto literatūru un pieredzi pēcreģistrācijas periodā, tostarp reģistrācijas apliecības īpašnieku atbildes par DNG/EE efektivitāti aknes ārstēšanā un par šo zāļu drošumu, jo īpaši attiecībā uz vēnu tromboembolijas notikumu (VTE) un artēriju tromboembolijas notikumu (ATE) risku;
- CHMP uzskatīja, ka dienogestu 2 mg un etinilestradiolu 0,03 mg saturošo zāļu lietošana vidēji smagas aknes ārstēšanai sievietēm, kurām lokālā ārstēšana vai ārstēšana ar perorāli lietojamām antibiotikām bijusi neefektīva, ir labi pamatota ar datiem no III fāzes klīniskajiem pētījumiem un to papildus pamato *Cochrane* apskats par kombinēto perorālās kontracepcijas tablešu lietošanu aknes ārstēšanai;
- CHMP norādīja, ka VTE risks, ko rada dienogestu saturoši kombinētie hormonālās kontracepcijas līdzekļi, pagaidām nav pilnīgi raksturots; nav zināms, vai DNG/EE radītais VTE risks ir lielāks vai mazāks nekā kombinētajiem perorālās kontracepcijas līdzekļiem, kas satur levonorgestrelu (5–7 gadījumi uz 10 000 sievietēm), etonorgestrelu (6–12 gadījumi uz 10 000 sievietēm) vai drospirenonu (9–12 gadījumi uz 10 000 sievietēm, salīdzinot ar 2 gadījumiem uz 10 000 sievietēm, kas nelieta kombinētos hormonālās kontracepcijas līdzekļus). Taču CHMP norādīja, ka III fāzes pētījumos nebija neviena VTE gadījuma, un reģistrācijas apliecības īpašnieku sniegtie drošuma dati nerada jaunas bažas par drošumu;
- CHMP arī norādīja, ka sākotnējā indikācija aknes ārstēšanai bija pārāk plaša un nevajadzīgi pakļautu sievietes terapijai ar potenciāli augstāku VTE risku, kad ir pieejamas alternatīvas un drošākas aknes ārstēšanas iespējas. Tāpēc CHMP piekrita, ka indikācija būtu jāattiecina tikai uz sievietēm, kuras vēlas lietot perorālus kontracepcijas līdzekļus, un ir jāpieņem apzināts un labi pārdomāts lēmums par šī COC izvēlēšanos;
- CHMP piekrita, ka pacientēm, kurām ārstē akni, būtu jāveic izmeklēšana 3–6 mēnešus pēc ārstēšanas sākuma un regulāri pēc tam. Tas tika secināts, jo ir nepieciešama vismaz 3 mēnešus ilga ārstēšana, lai redzētu iedarbību, bet visizteiktākā iedarbība pret akni ir novērojama pēc 6 mēnešus ilgas ārstēšanas (to pamato abos III fāzes pētījumos gūtie rezultāti), un, tā kā VTE risks vēl ir jānosaka kvantitatīvi, sievietēm būtu regulāri jāveic izmeklēšana, lai izvērtētu nepieciešamību turpināt ārstēšanu;
- CHMP uzskata, ka dienogestu/etinilestradiolu saturošo zāļu sniegtie ieguvumi joprojām atsver riskus, šīs zāles lietojot kā otrās rindas terapiju vidēji smagas aknes ārstēšanai sievietēm, kuras vēlas lietot perorālu kontracepciju, ja vien šīs zāles tiek lietotas tikai pēc tam, kad

piemēroti lokālās ārstēšanas līdzekļi vai ārstēšana ar perorāli lietojamām antibiotikām bijusi nesekmīga.

CHMP atzinums

CHMP uzskata, ka dienogestu/etinilestradiolu saturošu zāļu ieguvumu un riska līdzsvars aknes indikācijai aizvien ir pozitīvs, ja zāļu aprakstā tiek veikti iepriekš minētie grozījumi.

Tāpēc CHMP iesaka veikt dienogestu/etinilestradiolu saturošām zālēm reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas.