

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Etinilestradiol je sintetični estrogen, dienogest pa je derivat nortestosterona, ki ima na položaju 17a vezano cianometilno skupino. Dienogest ima antiandrogene lastnosti in 10- do 30-krat manjšo afiniteto do progesteronskih receptorjev *in vitro* v primerjavi z drugimi sintetičnimi progestogeni. Dienogest *in vivo* nima pomembnih androgenih, mineralokortikoidnih ali glukokortikoidnih učinkov. Kontracepcijski učinek omenjene kombinacije temelji na medsebojnem delovanju različnih učinkov, med katerimi so najpomembnejši zaviranje ovulacije in spremembe izločkov materničnega vratu. Kombinirani peroralni kontraceptivi naj bi prek več mehanizmov izboljševali stanje aken.

Ob sprožitvi napotitve je Združeno kraljestvo ocenilo, da analiza razmerja med tveganji in koristmi za indikacijo aken ni ugodna, in sicer na podlagi nezadostnih podatkov o učinkovitosti kombinacije pri indikaciji aken, nesprejemljivega varnostnega profila, zlasti glede tveganja za vensko tromboembolijo in dejstva, da je ciljna populacija, ki jo zajema zgornja indikacija, široka in bi bile ženske po nepotrebnem izpostavljene zdravljenju z omejeno učinkovitostjo in morebitnemu povišanemu tveganju za vensko tromboembolijo, kadar so na voljo druge in varnejše možnosti zdravljenja aken.

Z upoštevanjem zgoraj navedenega in potrebe po ukrepanju na ravni EU je Združeno kraljestvo menilo, da je v interesu Unije, da se zadeva napoti na odbor CHMP, in je 18. februarja 2016 zaprosilo, naj odbor v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES poda svoje mnenje o tem, ali naj se dovoljenja za promet s temi zdravili pri navedeni indikaciji ohranijo, spremenijo, začasno umaknejo ali ukinejo, in sicer v povezavi s spodnjo indikacijo:

„Zdravljenje zmernih aken pri ženskah brez kontraindikacij za peroralne kontraceptive, pri katerih je bilo topično zdravljenje neučinkovito.“

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja

Po preučitvi obstoječih podatkov v podporo učinkovitosti dienogesta/etinilestradiola je odbor CHMP zaključil, da je v celoti dovolj dokazov, ki podpirajo uporabo te kombinacije za indikacijo aken. Klinične študije III. faze so pokazale, da v študijah prevladujejo zmerne akne vulgaris. To je v skladu s trenutnimi smernicami zdravljenja, ki navajajo, da kombinirani peroralni kontraceptivi niso indicirani pri blagih aknah, pač pa so na voljo kot možnost zdravljenja pri ženskah z zmernimi do hudimi aknami.

Razpoložljivi podatki o varnosti so potrdili, da je profil neželenih učinkov dienogesta/etinilestradiola in primerjalnih zdravil v preskušanjih III. faze zelo podoben, pri čemer nobeden od parametrov varnosti ni vzbudil pomislekov. Še zlasti pomembno je tveganje za vensko tromboembolijo in arterijsko tromboembolijo, saj doslej ni dovolj podatkov, da bi lahko jasno določili relativno tveganje za tromboembolijo v primerjavi z drugimi kombiniranimi hormonski kontraceptivi, ki vsebujejo druge progestogene. Odbor CHMP je opozoril, da v študijah III. faze ni bilo primerov venske tromboembolije, in tudi podatki o varnosti, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, ne vzbujajo novih pomislekov o varnosti. Peroralni kontraceptivi lahko pri mladostnicah vplivajo tudi na presnovo kosti, čeprav je ta učinek po prenehanju zdravljenja verjetno reverzibilen.

Glede na naravo motnje, ugotovljene koristi in relativna tveganja v primerjavi z drugimi razpoložljivimi možnostmi zdravljenja in priporočili smernic je treba pred uporabo kombiniranega peroralnega kontraceptiva najprej preskusiti lokalno zdravljenje ali peroralno antibiotično zdravljenje. Zato je razmerje med tveganji in koristmi dienogesta/etinilestradiola ugodno kot zdravljenje druge izbire za ženske z zmernimi aknami. Odbor CHMP je prav tako opozoril, da je treba v izogib nepotrebnemu izpostavljanju žensk zdravilu s potencialno večjim tveganjem za vensko tromboembolijo, kadar so na voljo druge in varnejše možnosti zdravljenja aken, indikacijo omejiti na ženske, ki se odločijo za kontracepcijo, in da je pri odločitvi za ta kombinirani peroralni kontraceptiv potreben zavesten in dobro pretehtan razmislek.

Na podlagi najočitnejšega učinka na akne, vidnega po šestih mesecih zdravljenja, skupaj s tveganjem za vensko trombembolijo, ki ga je še treba ovrednotiti, je treba ženske oceniti po 3–6 mesecih zdravljenja, potem pa v rednih časovnih presledkih, da se preuči potreba po nadaljevanju zdravljenja.

Z upoštevanjem zgoraj navedenega je odbor CHMP zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo dienogest/etinilestradiol, ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu.

Podlaga za mnenje odbora CHMP

ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CHMP je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki vsebujejo dienogest 2 mg in etinilestradiol 0,03 mg za zmerno hude akne pri ženskah, pri katerih je bilo topično zdravljenje neučinkovito;
- odbor CHMP je preučil vse razpoložljive klinične študije, objavljeno literaturo in izkušnje iz obdobja trženja, vključno z odgovori imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom o učinkovitosti dienogesta/etinilestradiola pri zdravljenju aken in o varnosti teh zdravil, zlasti v zvezi s tveganjem za vensko trombembolijo in arterijsko trombembolijo;
- odbor CHMP je ocenil, da je učinkovitost zdravil, ki vsebujejo dienogest 2 mg in etinilestradiol 0,03 mg, pri zdravljenju zmerno hudih aken pri ženskah, pri katerih je bilo zdravljenje s topičnim zdravilom ali peroralnim antibiotikom neučinkovito, dobro podprta s podatki iz kliničnih preskušanj III. faze, nadalje pa tudi s Cochranovim pregledom kombiniranih peroralnih kontracepcijskih tablet za zdravljenje aken;
- odbor CHMP je opozoril, da tveganje za vensko trombembolijo s kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi, ki vsebujejo dienogest, še ni v celoti ovrednoteno. Ni znano, ali je tveganje za vensko trombembolijo pri dienogestu/etinilestradiolu večje ali manjše kot tveganje pri kombiniranih peroralnih kontraceptivih, ki vsebujejo levonorgestrel (5–7 na 10 000 žensk), etonorgestrel (6–12 na 10 000 žensk) ali drospirenon (9–12 na 10 000 žensk v primerjavi z 2 od 10 000 žensk, ki ne uporabljajo kombiniranih hormonskih kontraceptivov). Odbor CHMP je opozoril, da v študijah III. faze ni bilo primerov venske trombembolije, in tudi podatki o varnosti, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, ne vzbujajo novih pomislekov o varnosti.
- odbor CHMP je opozoril tudi, da je bila prvotna indikacija za akne preširoka in bi z njo po nepotrebnem izpostavili ženske zdravljenju s potencialno večjim tveganjem za vensko trombembolijo, kadar so na voljo druge in varnejše možnosti zdravljenja aken. Odbor CHMP se je torej strinjal, da je treba indikacijo omejiti na ženske, ki se odločijo za uporabo peroralnega kontraceptiva, in da je pri odločitvi za ta kombinirani peroralni kontraceptiv potreben zavesten in dobro pretehtan razmislek;
- odbor CHMP se je strinjal, da je treba bolnice, ki se zdravijo zaradi aken, oceniti po 3–6 mesecih zdravljenja in nato v rednih časovnih presledkih. Do tega zaključka so prišli z upoštevanjem, da je za viden učinek potrebno vsaj trimesečno zdravljenje, pri čemer je največji učinek na akne viden po šestih mesecih zdravljenja (kot kažejo rezultati obeh študij III. faze), in da je treba glede na tveganje za trombembolijo, ki ga je še treba ovrednotiti, ženske ocenjevati v rednih časovnih presledkih, da se preuči potreba po nadaljevanju zdravljenja;
- odbor CHMP meni, da koristi zdravil, ki vsebujejo dienogest/etinilestradiol, še vedno odtehtajo tveganja kot druga izbira zdravljenja zmernih aken pri ženskah, ki se odločijo za uporabo

peroralnega kontraceptiva, pod pogojem, da se ta zdravila uporabijo šele, kadar zdravljenje z ustreznimi topičnimi zdravili ali peroralnim antibiotikom ni bilo uspešno.

Mnenje CHMP

Odbor CHMP posledično meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo dienogest/etinilestradiol, še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu.

Zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo dienogest/etinilestradiol, za indikacijo aken.