

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Етинилестрадиол е синтетичен естроген, докато диеногест е производен продукт на нортестостерон, който единствен по рода си съдържа цианометилова група в позиция 17a. Диеногест притежава антиандрогенни свойства и 10—30 пъти по-нисък афинитет към рецептора на прогестерон *in vitro* в сравнение с други синтетични прогестогени. Диеногест не притежава значителни андрогенни, минералкортикоидни или глюкокортикоидни ефекти *in vivo*. Контрацептивният ефект на тази комбинация се основава на взаимодействието на различни ефекти, най-важните от които се проявяват като инхибиране на овулацията и промени в цервикалната секреция. Смята се, че комбинираните перорални контрацептиви (КПК) оказват подобрене върху акнето чрез различни механизми.

По времето на стартиране на процедурата за сезиране Обединеното кралство счита, че анализът на съотношението полза/риск за показанието „акне“ не е благоприятен поради недостатъчни данни за ефикасността на комбинацията за показанието „акне“, неприемлив профил на безопасност, в частност по отношение на риска от развитие на венозна тромбоемболия (ВТЕ) и факта, че целевата популация, обхваната от горепосоченото показание, е голяма и би подложила излишно жените на лечение с ограничена ефикасност и на потенциално висок риск от ВТЕ, при положение че са налице алтернативни и по-безопасни варианти за лечението на акне.

Предвид гореизложеното и необходимостта от предприемане на действие на ниво ЕС, Обединеното кралство счита, че е в интерес на Съюза въпросът да се отнесе до CHMP и поиска на 18 февруари 2016 година той да даде мнението си съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО относно това, дали разрешенията за употреба на тези продукти за горепосоченото показание трябва да бъдат запазени, изменени, временно прекратени или отменени по отношение на показанието по-долу:

„Лечение на акне с умерена тежест при жени без противопоказания за използване на перорални контрацептиви, при които топично лечение е неефективно“.

Цялостно обобщение на научната оценка

Вземайки предвид съществуващите данни в подкрепа на ефикасността на диеногест/етинилестрадиол, CHMP достигна до заключение, че като цяло са налице достатъчни доказателства в подкрепа на използването на тази комбинация за показанието „акне“.

Клиничните изпитвания във фаза III показват, че в изпитванията преобладава преди всичко умерено акне вулгарис. Това е в съответствие със сегашните насоки за лечение, в които се посочва, че комбинираните перорални контрацептиви (КПК) не са показани при леко акне, но се вземат предвид като варианти за лечение при жени с умерено до тежко акне.

Наличните данни за безопасност потвърждават, че профилът на нежеланите събития (НС) на DNG/EE и сравняваните продукти в проучванията фаза III е много подобен, без някой от параметрите за безопасност да повдига никакви безпокойства. Рискът от развитие на венозна тромбоемболия (ВТЕ) и артериална тромбоемболия (АТЕ) е от особено значение, тъй като към днешна дата няма достатъчни данни за ясно определяне на относителния риск от тромбоемболични събития в сравнение с други комбинирани хормонални контрацептиви, съдържащи други прогестогени. CHMP обаче отбелязва, че няма случаи на ВТЕ в изпитванията във фаза III и данните за безопасност, предоставени от ПРУ, не повдигат никакво ново безпокойство във връзка с безопасността. Пероралните контрацептиви могат също да повлияят на костния метаболизъм при юноши, въпреки че този ефект вероятно е обратим след прекратяване на лечението.

Отчитайки естеството на разстройството, наблюдаваните ползи и относителните рискове в сравнение с наличните варианти за лечение и препоръчителните насоки, преди прибягване към

КПК трябва първо да се опитат локални терапии или перорално антибиотично лечение. Следователно отношението полза/риск на DNG/EE се счита за благоприятно като втора линия на лечение при жени с умерено акне. CHMP отбелязва също, че с цел избягване на излишно подлагане на жените на лечение с потенциално висок риск от ВТЕ, при положение че са налице алтернативни и по-безопасни варианти за лечение, показанието трябва да се ограничи до жени, които избират да използват контрацепция, и е необходимо да се вземе осъзнато и добре обмислено решение при избора на този КПК.

С оглед на най-забележимия ефект върху акне, който се наблюдава след 6 месеца лечение, и все още съществуващата необходимост от количествено определяне на риска от ВТЕ, жените трябва да се оценяват 3—6 месеца след започване на лечението и периодично след това, за да се преразгледа нуждата от продължаване на лечението.

С оглед на изложеното по-горе CHMP достигна до заключението, че съотношението полза — риск на показаните при акне продукти, съдържащи диеногест/етинилестрадиол, е благоприятно с промените в продуктовата информация, както са описани по-горе.

Основания за становището на CHMP

Като се има предвид, че:

- CHMP взе предвид процедурата съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО за лекарства, съдържащи диеногест (DNG) 2 mg и етинилестрадиол (EE) 0,03 mg за умерено тежко акне при жени, при които топично лечение е неефективно.
- CHMP разгледа общия брой на наличните клинични изпитвания, публикациите в литературата и постмаркетинговия опит, включително отговорите от притежателите на разрешение за употреба (ПРУ) за ефикасността на DNG/EE при лечението на акне и безопасността на тези лекарства, в частност по отношение на риска от развитие на венозна тромбоемболия (ВТЕ) и артериална тромбоемболия (АТЕ).
- CHMP счита, че ефикасността на лекарствата, съдържащи диеногест 2 mg и етинилестрадиол 0,03 mg, при лечението на умерено тежко акне при жени, при които топично лечение или перорални антибиотици са неефективни, е добре подкрепена от данни от клинични проучвания фаза III и е допълнително подкрепена от преглед на Cochrane на комбинирани перорални контрацептиви във вид на хапчета за лечение на акне.
- CHMP отбелязва, че рискът от ВТЕ с комбиниран хормонален контрацептив, съдържащ диеногест, все още не е напълно охарактеризиран. Не е известно дали рискът от ВТЕ с DNG/EE е по-добър или по-лош от този на комбинираните перорални контрацептиви, съдържащи левоноргестрел (5—7 на 10 000 жени), етоногестрел (6—12 на 10 000 жени) или дроспиренон (9—12 на 10 000 жени в сравнение с 2 на 10 000 жени, които не използват комбиниран хормонален контрацептив). CHMP обаче отбелязва, че няма случаи на ВТЕ в изпитванията във фаза III и данните за безопасност, предоставени от ПРУ, не повдигат някакво ново безпокойство във връзка с безопасността.
- CHMP отбелязва също, че първоначалното показание за акне е прекалено широко и би подложило излишно жените на лечение с потенциално висок риск от ВТЕ, при положение че са налице алтернативни и по-безопасни варианти за лечението на акне. CHMP следователно се съгласява, че показанието трябва да бъде ограничено до жени, които избират да използват перорален контрацептив, и е необходимо да се вземе осъзнато и добре обмислено решение при избора на този КПК.

- СНМР се съгласява, че пациентите, лекувани за акне, трябва да се оценяват 3—6 месеца след началото на лечението и периодично след това. До това заключение се стигна като се взе предвид, че е необходимо лечение в продължение на най-малко 3 месеца, за да бъде наблюдаван ефект, а най-значителният ефект при акне е наблюдаван след 6 месеца лечение (подкрепен от резултатите и на двете изпитвания във фаза III), и че, с оглед на все още съществуващата необходимост от количествено определяне на риска от ВТЕ, жените трябва периодично да се оценяват, за да се преразгледа нуждата от продължаване на лечението.
- СНМР изразява мнението, че ползите на лекарствени продукти, съдържащи диеногест/етинилестрадиол, продължават да надхвърлят рисковете при втора линия на лечение на умерено акне при жени, които избират да използват перорален контрацептив, при условие че лекарствените продукти се използват само след неуспешни подходящи топични терапии или перорални антибиотични лечения.

Становище на СНМР

В резултат на това СНМР счита, че съотношението полза — риск на показаните за акне лекарствени продукти, съдържащи диеногест/етинилестрадиол, остава благоприятно при условията на измененията в продуктовата информация, описани по-горе.

Поради това СНМР препоръчва изменението в условията на разрешенията за употреба на показаните при акне лекарствени продукти, съдържащи диеногест/етинилестрадиол.