

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Ethinylestradiol je syntetický estrogen a dienogest je derivát nortestosteronu, který na pozici 17a obsahuje jedinečnou kyanomethylovou skupinu. Dienogest vykazuje antiandrogenní vlastnosti a ve srovnání s jinými syntetickými progestogeny má 10–30násobně nižší afinitu *in vitro* k progesteronovému receptoru. Dienogest nemá *in vivo* významné androgenní, mineralokortikoidní nebo glukokortikoidní účinky. Antikoncepční účinek této kombinace je založen na interakci různých účinků, z nichž za nejdůležitější se považují inhibice ovulace a změny v sekreci děložního hrdla. Má se za to, že kombinované perorální antikoncepční přípravky zlepšují akné několika mechanismy.

V době zahájení postupu přezkoumání Spojené království zastávalo stanovisko, že analýza poměru přínosů a rizik pro indikaci k léčbě akné není příznivá z důvodu nedostatečných údajů o účinnosti kombinace pro tuto indikaci, nepříjemného profilu bezpečnosti zejména s ohledem na riziko žilních tromboembolických příhod a skutečnosti, že cílová skupina, na kterou se vztahuje uvedená indikace, je široká, což by vedlo ke zbytečné expozici žen léčbě s omezenou účinností a potenciálně zvýšeným rizikem žilních tromboembolických příhod, přestože jsou k dispozici alternativní a bezpečnější možnosti léčby akné.

Vzhledem k výše uvedenému a nutnosti přijmout opatření na úrovni EU se Spojené království domnívalo, že je v zájmu Evropské unie předložit tuto záležitost výboru CHMP k přezkoumání a dne 18. února 2016 jej požádalo o vydání stanoviska podle článku 31 směrnice 2001/83/ES ohledně toho, zda by měla být rozhodnutí o registraci pro tyto přípravky ve výše uvedené indikaci zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena, a to v souvislosti s touto indikací:

„Léčba středně závažného akné u žen, u nichž neexistují kontraindikace týkající se perorálních antikoncepčních přípravků a u nichž byla lokální léčba neúčinná.“

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

Výbor CHMP zvážil stávající údaje na podporu účinnosti dienogestu/ethinylestradiolu a dospěl k závěru, že celkově je k dispozici dostatek důkazů na podporu používání této kombinace pro indikaci k léčbě akné. Klinické studie fáze III prokázaly, že ve studiích převažovalo středně závažné *acne vulgaris*. To je v souladu se současnými léčebnými pokyny, které uvádí, že kombinované perorální antikoncepční přípravky nejsou indikovány k léčbě mírného akné, ale jsou považovány za léčebné alternativy u žen se středně závažným až závažným akné.

Dostupné údaje o bezpečnosti potvrdily, že profil nežádoucích příhod pro dienogest/ethinylestradiol a srovnávací léčivé přípravky ve studiích fáze III je velmi podobný, přičemž žádný z bezpečnostních parametrů nevyvolává jakékoliv obavy. Riziko žilních a arteriálních tromboembolických příhod má velký význam proto, že dosud není k dispozici dostatek údajů, aby bylo možné jednoznačně stanovit relativní riziko tromboembolických příhod ve srovnání s jinými kombinovanými hormonálními antikoncepčními přípravky, které obsahují jiné progestogeny. Výbor CHMP nicméně konstatoval, že ve studiích fáze III se nevyskytl žádný případ žilní tromboembolické příhody a údaje o bezpečnosti předložené držiteli rozhodnutí o registraci nevyvolávají žádné nové obavy ohledně bezpečnosti. Perorální antikoncepční přípravky mohou u dospívajících rovněž ovlivňovat metabolismus kostí, i když tento účinek je po přerušení léčby pravděpodobně reverzibilní.

Vzhledem k povaze onemocnění, pozorovaným přínosům a relativním rizikům ve srovnání s dostupnými alternativami léčby a doporučeními v pokynech by před použitím perorálního antikoncepčního přípravku měla být nejprve vyzkoušena lokální terapie nebo léčba perorálními antibiotiky. Proto se poměr přínosů a rizik dienogestu/ethinylestradiolu při léčbě druhé linie u žen se středně závažným akné považuje za příznivý. Výbor CHMP rovněž konstatoval, že aby se zamezilo zbytečné expozici žen léčbě s potenciálním vyšším rizikem žilních tromboembolických příhod, když jsou k dispozici alternativní a bezpečnější možnosti léčby akné, měla by být indikace omezena na ženy,

kteře se rozhodnou pro antikoncepci, přičemž rozhodnutí pro tento perorální antikoncepční přípravek musí být vědomé a promyšlené.

Vzhledem k tomu, že nejvýraznější účinek na akné je patrný po 6 měsících léčby, a vzhledem k dosud nekvantifikovanému riziku žilních tromboembolických příhod by stav těchto žen měl být posouzen 3–6 měsíců po zahájení léčby a poté v pravidelných intervalech, aby se přezkoumalo, zda je třeba pokračovat v léčbě.

Vzhledem k výše uvedenému dospěl výbor CHMP k závěru, že poměr přínosů a rizik je pro léčivé přípravky obsahující dienogest/ethinylestradiol, které jsou indikovány k léčbě akné, příznivý pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny výše uvedené změny.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k těmto důvodům:

- výbor CHMP zohlednil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro léčivé přípravky obsahující dienogest 2 mg a ethinylestradiol 0,03 mg určené k léčbě středně závažného akné u žen, u nichž byla lokální léčba neúčinná,
- výbor CHMP zohlednil všechny dostupné klinické studie, publikovanou literaturu a zkušenosti po uvedení přípravku na trh, včetně odpovědí držitelů rozhodnutí o registraci ohledně účinnosti dienogestu/ethinylestradiolu při léčbě akné a bezpečnosti těchto přípravků, zejména pokud jde o riziko žilních a arteriálních tromboembolických příhod,
- výbor CHMP usoudil, že účinnost léčivých přípravků obsahujících dienogest 2 mg a ethinylestradiol 0,03 mg při léčbě středně závažného akné u žen, u nichž byla lokální léčba nebo perorální antibiotika neúčinná, je náležitě doložena klinickými studiemi fáze III a rovněž přezkumem organizace Cochrane týkajícím se kombinovaných perorálních antikoncepčních pilulek používaných při léčbě akné,
- výbor CHMP konstatoval, že riziko žilních tromboembolických příhod v souvislosti s kombinovanou hormonální antikoncepcí obsahující dienogest není dosud plně popsáno. Není známo, zda je riziko žilních tromboembolických příhod v souvislosti s dienogestem/ethinylestradiolem nižší nebo vyšší než u kombinované perorální hormonální antikoncepce obsahující levonorgestrel (5–7 z 10 000 žen), etonorgestrel (6–12 z 10 000 žen) nebo drospirenon (9–12 z 10 000 žen ve srovnání se 2 z 10 000 žen, které užívají kombinovanou hormonální antikoncepci). Výbor CHMP nicméně konstatoval, že ve studiích fáze III se nevyskytl žádný případ žilní tromboembolické příhody a údaje o bezpečnosti předložené držiteli rozhodnutí o registraci nevyvolávají žádné nové obavy ohledně bezpečnosti,
- výbor CHMP také konstatoval, že původní indikace k léčbě akné byla příliš široká a zbytečně by vystavila ženy léčbě s možným vyšším rizikem žilních tromboembolických příhod, když jsou k dispozici alternativní a bezpečnější možnosti léčby akné. Výbor CHMP proto souhlasil, že tato indikace by měla být omezena na ženy, které se rozhodnou užívat perorální antikoncepční přípravek, přičemž rozhodnutí pro tento perorální antikoncepční přípravek musí být vědomé a promyšlené,
- výbor CHMP souhlasil, že stav pacientek léčených z důvodu akné by měl být posouzen 3–6 měsíců po zahájení léčby a poté v pravidelných intervalech. K tomuto závěru se dospělo na základě toho, že léčba by pro dosažení viditelného účinku měla trvat alespoň 3 měsíce a největší účinek léčby na akné je patrný po 6 měsících léčby (na základě výsledků obou studií fáze III), a skutečnosti, že s ohledem na dosud nekvantifikované riziko žilních tromboembolických příhod by stav žen měl být pravidelně posuzován, aby se přezkoumalo, zda je třeba pokračovat v léčbě,

- výbor CHMP zastává stanovisko, že přínosy léčivých přípravků obsahujících dienogest/ethinylestradiol nadále převyšují rizika v druhé linii léčby středně závažného akné u žen, které se rozhodnou užívat perorální antikoncepci, a to za předpokladu, že léčivé přípravky budou používány poté, co došlo k selhání léčby vhodnými lokálními terapiemi nebo perorálními antibiotiky.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP tudíž nadále považuje poměr přínosů a rizik pro přípravky obsahující dienogest/ethinylestradiol, které jsou indikovány k léčbě akné, za příznivý pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny výše uvedené změny.

Výbor CHMP proto doporučuje změnu v registraci pro léčivé přípravky obsahující dienogest/ethinylestradiol, které jsou indikovány k léčbě akné.