

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Ethinylestradiol er et syntetisk østrogen, mens dienogest er et nortestosteron-derivat, der unikt indeholder en cyanomethylgruppe i position 17a. Dienogest udviser antiandrogene egenskaber og har 10-30 gange lavere *in vitro*-affinitet til progesteronreceptoren end andre syntetiske progestogener. Dienogest har ikke nævneværdig androgen-, mineralokortikoid- eller glukokortikoidvirkning *in vivo*. Den kontrceptive virkning af denne kombination bygger på samspillet mellem en række virkninger, hvoraf den vigtigste anses for at være ovulationshæmning og ændringer i cervixsekretet. Kombinerede orale kontrceptiva menes at give bedring i acne gennem flere mekanismer.

Da Det Forenede Kongerige indbragte sagen, fandt det, at benefit/risk-forholdet for acneindikationen ikke var positivt på grund af utilstrækkelige data om virkningen af kombinationen ved acneindikationen, en uacceptabel sikkerhedsprofil, navnlig hvad angår risikoen for venøse tromboemboliske hændelser (VTE), og det forhold, at målpopulationen for ovennævnte indikation er bred og unødigt udsætter kvinder for en behandling med begrænset virkning og potentielt højere VTE-risiko, selv om der findes andre og sikrere behandlingsmuligheder for acne.

På baggrund af dette og af nødvendigheden af at gribe ind på EU-plan fandt Det Forenede Kongerige det i Unionens interesse at indbringe sagen for CHMP, og anmodede den 18. februar 2016 udvalget om i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF at udtale sig om, hvorvidt markedsføringstilladelseerne for disse produkter til ovennævnte indikation bør opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages i forbindelse med nedenstående indikation:

"Behandling af moderat svær acne hos kvinder, der ikke har kontraindikationer for orale kontrceptiva, og hos hvem topikal behandling har været ineffektiv".

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering

Ved gennemgang af de foreliggende data til støtte for virkningen af dienogest/ethinylestradiol konkluderede CHMP, at der overordnet er tilstrækkelig evidens til at underbygge anvendelsen af denne kombination ved acneindikationen. De kliniske fase III-undersøgelser omhandlede overvejende moderat acne vulgaris. Dette er i overensstemmelse med de gældende behandlingsretningslinjer, der fastslår, at kombinerede orale kontrceptiva ikke er indiceret ved let acne, men anses for behandlingsalternativer hos kvinder med moderat til svær acne.

De foreliggende sikkerhedsdata bekræftede, at bivirkningsprofilen af DNG/EE og sammenligningsprodukterne i fase III-undersøgelserne svarer nøje til hinanden, og at ingen af sikkerhedsparametrene giver anledning til betænkelighed. Risikoen for venøse tromboemboliske hændelser og arterielle tromboemboliske hændelser er særlig vigtig, da der hidtil ikke har været tilstrækkelige data til klart at fastlægge den relative risiko for tromboemboliske hændelser i forhold til andre kombinerede hormonale kontrceptiva, der indeholder andre progestogener. CHMP bemærkede imidlertid, at der ikke forekom tilfælde af VTE i fase III-undersøgelserne, og at sikkerhedsdataene fra markedsføringstilladelsesindehaverne ikke gav anledning til nye sikkerhedsmæssige betænkeligheder. Orale kontrceptiva kan desuden påvirke knoglemetabolismen hos unge, skønt denne virkning må forventes at være reversibel efter seponering af behandlingen.

I betragtning af sygdommens art, de iagttagne fordele og de relative risici i forhold til tilgængelige behandlingsalternativer og anbefalingerne i retningslinjer bør lokal eller oral behandling med antibiotika forsøges først, inden der anvendes kombinerede orale kontrceptiva. Benefit/risk-forholdet for DNG/EE anses derfor for at være gunstigt som andetvalgsbehandling af kvinder med moderat acne. CHMP bemærkede desuden, at for at undgå unødigt eksponering af kvinder for en behandling med højere potentiel risiko for VTE end andre, sikrere behandlinger af acne bør indikationen indskrænkes til kvinder, der vælger kontraception, og at valg af det pågældende kombinerede orale kontrceptivum bør være bevidst og velovervejet.

I betragtning af, at den mest fremtrædende virkning på acne ses efter 6 måneders behandling, og at VTE-risikoen endnu ikke er kvantificeret, bør kvinder vurderes 3-6 måneder efter initiering af behandlingen og derefter periodisk med henblik på nødvendigheden af fortsat behandling.

På ovenstående baggrund konkluderede CHMP, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende dienogest/ethinylestradiol er positivt, forudsat at produktinformationen ændres som beskrevet ovenfor.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Ud fra følgende betragtninger:

- CHMP gennemgik proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for lægemidler indeholdende dienogest (DNG), 2 mg, og ethinylestradiol (EE), 0,03 mg, til moderat svær acne hos kvinder, hos hvem topikal behandling har været ineffektiv,
- CHMP gennemgik alt foreliggende materiale i form af kliniske undersøgelser, publiceret litteratur og erfaringer efter markedsføring, herunder markedsføringstilladelsesindehavernes besvarelser om virkningen af DNG/EE til behandling af acne og om disse lægemidlers sikkerhed, navnlig risikoen for venøse tromboemboliske hændelser (VTE) og arterielle tromboemboliske hændelser (ATE),
- CHMP fandt, at virkningen af lægemidler indeholdende dienogest, 2 mg, og ethinylestradiol, 0,03 mg, til behandling af moderat svær acne hos kvinder, hos hvem topikal behandling eller oralt antibiotikum ikke var effektivt, er velunderbygget med kliniske fase III-undersøgelser og støttes yderligere af en Cochrane-gennemgang af kombinerede orale kontrceptiva til behandling af acne,
- CHMP bemærkede, at risikoen for VTE med kombinerede hormonale kontrceptiva indeholdende dienogest endnu ikke er færdigkarakteriseret. Det vides ikke, om risikoen for VTE med DNG/EE er mindre eller større end med de kombinerede orale kontrceptiva indeholdende levonorgestrel (5-7 pr. 10 000 kvinder), etonogestrel (6-12 pr. 10 000 kvinder) eller drospirenol (9-12 pr. 10 000 kvinder), sammenholdt med 2 ud af 10 000, som ikke bruger et kombineret hormonalt kontrceptivum. CHMP bemærkede imidlertid, at der ikke forekom tilfælde af VTE i fase III-undersøgelserne, og at sikkerhedsdataene fra markedsføringstilladelsesindehaverne ikke gav anledning til nye sikkerhedsmæssige betænkeligheder,
- CHMP bemærkede også, at den oprindelige indikation var for bred og unødigt ville udsætte kvinder for en behandling med højere potentiel risiko for VTE, skønt der findes andre og sikrere behandlingsmuligheder for acne. CHMP fandt derfor, at indikationen bør begrænses til kvinder, som vælger at bruge et oralt kontrceptivum, og at valget af det pågældende kontrceptivum bør være bevidst og velovervejet,
- CHMP fandt, at patienter, der behandles for acne, bør vurderes 3-6 måneder efter påbegyndelse af behandlingen og derefter periodisk. Denne konklusion byggede på, at det er nødvendigt at behandle i mindst 3 måneder, for at der kan ses en virkning, og at den mest fremtrædende virkning på acne ses efter 6 måneders behandling (hvilket underbygges af resultaterne af begge fase III-undersøgelser), og at kvinder i betragtning af den endnu ikke kvantificerede risiko for VTE bør vurderes periodisk med henblik på nødvendigheden af at fortsætte behandlingen,
- CHMP er af den opfattelse, at fordelene ved lægemidler indeholdende dienogest/ethinylestradiol fortsat opvejer risiciene til andetvalgsbehandling af moderat acne hos kvinder, der vælger at bruge et oralt kontrceptivum, forudsat at lægemidlerne kun bruges, efter at egnede topikale behandlinger eller orale antibiotika har slået fejl.

CHMP's udtalelse

CHMP finder følgelig, at benefit/risk-forholdet fortsat er positivt for lægemidler, der indeholder dienogest/ethinylestradiol og er indiceret til acne, forudsat at der foretages ovennævnte ændringer af produktinformationen.

CHMP anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende dienogest/ethinylestradiol.