

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Η αιθινυλοιστραδιόλη είναι ένα συνθετικό οιστρογόνο, ενώ η διενογέστη είναι ένα παράγωγο της νορτεστοστερόνης, το οποίο είναι το μοναδικό που περιέχει μια κυανομεθυλομάδα στη θέση 17α. Η διενογέστη καταδεικνύει αντιανδρογόνες ιδιότητες με 10-30 φορές χαμηλότερη συγγένεια με τον υποδοχέα προγεστερόνης *in vitro*, σε σύγκριση με άλλα συνθετικά προγεσταγόνα. Η διενογέστη δεν έχει σημαντική ανδρογόνο, μεταλλοκορτικοειδική ή γλυκοκορτικοειδική δράση *in vivo*. Η αντισυλληπτική δράση αυτού του συνδυασμού βασίζεται στην αλληλεπίδραση ποικίλων επιδράσεων, εκ των οποίων πιο σημαντικές θεωρούνται η αναστολή της ωορρηξίας και οι μεταβολές στις τραχηλικές εκκρίσεις. Τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά (COC) θεωρείται ότι βελτιώνουν την ακμή μέσω διαφόρων μηχανισμών.

Κατά την έναρξη της διαδικασίας παραπομπής, το HB έκρινε ότι η ανάλυση της σχέσης οφέλους-κινδύνου για την ένδειξη που αφορά τη θεραπεία της ακμής δεν ήταν ευνοϊκή βάσει των ανεπαρκών δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού αυτού στην ένδειξη για τη θεραπεία της ακμής, του μη αποδεκτού προφίλ ασφάλειας, ιδιαίτερα όσον αφορά τον κίνδυνο εκδήλωσης συμβάντων φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ), και του γεγονότος ότι ο πληθυσμός-στόχος στον οποίο απευθύνεται η προαναφερθείσα ένδειξη είναι ευρύς και θα έθετε τις γυναίκες σε περιττή έκθεση σε μια θεραπεία περιορισμένης αποτελεσματικότητας και σε εν δυνάμει υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης ΦΘΕ, ενώ υπάρχουν διαθέσιμες εναλλακτικές και πιο ασφαλείς επιλογές για τη θεραπεία της ακμής.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, καθώς και την ανάγκη ανάληψης ενεργειών σε επίπεδο ΕΕ, το HB έκρινε ότι είναι προς το συμφέρον της Ένωσης να παραπέμψει το ζήτημα στην CHMP και, στις 18 Φεβρουαρίου 2016, ζήτησε γνωμοδότηση δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ σχετικά με το εάν οι άδειες κυκλοφορίας αυτών των προϊόντων στην προαναφερθείσα ένδειξη θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν σε σχέση με την παρακάτω ένδειξη:

«Θεραπεία της ακμής μέτριας βαρύτητας σε γυναίκες για τις οποίες δεν αντενδείκνυται η χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών και στις οποίες η τοπική θεραπεία δεν ήταν αποτελεσματική».

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης

Λαμβάνοντας υπόψη τα υπάρχοντα δεδομένα που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού διενογέστης/αιθινυλοιστραδιόλης, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, σε γενικές γραμμές, υπάρχουν επαρκή αποδεικτικά στοιχεία προς υποστήριξη της χρήσης αυτού του συνδυασμού στην ένδειξη για τη θεραπεία της ακμής. Σε κλινικές μελέτες φάσεις III καταδείχθηκε η κυριαρχία της κοινής ακμής (*acne vulgaris*) μέτριας μορφής. Το γεγονός αυτό συνάδει με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας, στις οποίες επισημαίνεται ότι τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά (COC) δεν ενδείκνυνται για τη θεραπεία της ήπιας ακμής, αλλά θεωρούνται εναλλακτική επιλογή θεραπείας σε γυναίκες με ακμή μέτριας έως βαριάς μορφής.

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων ασφάλειας επιβεβαιώνεται ότι το προφίλ ανεπιθύμητων συμβάντων (ΑΣ) του συνδυασμού DNG/ΕΕ παρουσιάζει μεγάλη ομοιότητα με εκείνο των συγκριτικών προϊόντων σε δοκιμές φάσης III, ενώ καμία από τις παραμέτρους ασφάλειας δεν εγείρει ανησυχίες. Ο κίνδυνος εκδήλωσης συμβάντων φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) και αρτηριακής θρομβοεμβολής (ΑΘΕ) είναι εξέχουσας σημασίας, καθώς επί του παρόντος υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για τον σαφή προσδιορισμό του σχετικού κινδύνου εκδήλωσης συμβάντων θρομβοεμβολής σε σύγκριση με άλλα συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά που περιέχουν άλλα προγεσταγόνα. Ωστόσο, η CHMP επισήμανε ότι δεν παρατηρήθηκαν περιστατικά ΦΘΕ στις μελέτες φάσης III, ενώ τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ δεν εγείρουν καμία νέα ανησυχία όσον αφορά την ασφάλεια. Τα από του στόματος αντισυλληπτικά ενδέχεται επίσης να επηρεάσουν τον μεταβολισμό των οστών στους εφήβους, παρόλο που η επίδραση αυτή είναι πιθανώς αντιστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Λαμβάνοντας υπόψη τη φύση της διαταραχής, τα παρατηρούμενα οφέλη και τους σχετικούς κινδύνους σε σύγκριση με τις διαθέσιμες εναλλακτικές επιλογές θεραπείας και τις συστάσεις των κατευθυντήριων οδηγιών, θα πρέπει αρχικά να δοκιμάζονται τοπικές θεραπείες ή από του στόματος αντιβιοτική θεραπεία πριν από τη χορήγηση COC ως έσχατη θεραπευτική επιλογή. Επομένως, η σχέση οφέλους-κινδύνου του συνδυασμού DNG/EE θεωρείται ευνοϊκή στο πλαίσιο θεραπείας δεύτερης γραμμής σε γυναίκες με ακμή μέτριας μορφής. Η CHMP επισήμανε επίσης ότι, για να αποφευχθεί τυχόν περιττή έκθεση γυναικών σε μια θεραπεία με εν δυνάμει υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης ΦΘΕ ενώ υπάρχουν εναλλακτικές και πιο ασφαλείς επιλογές για τη θεραπεία της ακμής, η ένδειξη θα πρέπει να περιοριστεί σε γυναίκες που επιλέγουν την αντισύλληψη, ενώ θα πρέπει να λαμβάνεται συνειδητή απόφαση κατόπιν ώριμης σκέψης όταν επιλέγεται η λήψη COC.

Λαμβάνοντας υπόψη την πιο εμφανή επίδραση στην ακμή που παρατηρείται μετά από θεραπεία 6 μηνών, σε συνδυασμό με τον κίνδυνο εκδήλωσης ΦΘΕ ο ποσοτικός προσδιορισμός του οποίου εκκρεμεί, οι γυναίκες θα πρέπει να αξιολογούνται 3-6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και περιοδικά εφεξής, ώστε να εξετάζεται η ανάγκη διακοπής της θεραπείας.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν διενογέστη/αιθινυλοιστραδιόλη και ενδείκνυνται για τη θεραπεία της ακμής είναι ευνοϊκή, υπό την επιφύλαξη των αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος, όπως περιγράφεται παραπάνω.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από τη CHMP

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η CHMP έλαβε υπόψη τη διαδικασία δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τα φάρμακα που περιέχουν 2 mg διενογέστη και 0,03 mg αιθινυλοιστραδιόλη για τη θεραπεία ακμής μέτριας βαρύτητας σε γυναίκες στις οποίες η τοπική θεραπεία δεν ήταν αποτελεσματική.
- Η CHMP έλαβε υπόψη το σύνολο των διαθέσιμων κλινικών μελετών, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, συμπεριλαμβανομένων των απαντήσεων που υποβλήθηκαν από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ), όσον αφορά την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού DNG/EE στη θεραπεία της ακμής και την ασφάλεια των εν λόγω φαρμάκων, ιδιαίτερα σε σχέση με τον κίνδυνο εκδήλωσης συμβάντος φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) και αρτηριακής θρομβοεμβολής (ΑΘΕ).
- Η CHMP έκρινε ότι η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων που περιέχουν 2 mg διενογέστη και 0,03 mg αιθινυλοιστραδιόλη στη θεραπεία της ακμής μέτριας βαρύτητας, σε γυναίκες στις οποίες η τοπική θεραπεία ή τα από του στόματος αντιβιοτικά δεν ήταν αποτελεσματικά, υποστηρίζεται επαρκώς από τα δεδομένα των κλινικών δοκιμών φάσης III, ενώ υποστηρίζεται περαιτέρω από μια ανασκόπηση Cochrane για τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά δισκία για τη θεραπεία της ακμής.
- Η CHMP επισήμανε ότι ο κίνδυνος εκδήλωσης ΦΘΕ με τη χρήση συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών που περιέχουν διενογέστη δεν έχει χαρακτηριστεί πλήρως ακόμη. Δεν είναι γνωστό εάν ο κίνδυνος εκδήλωσης ΦΘΕ με τον συνδυασμό DNG/EE είναι μεγαλύτερος ή χειρότερος σε σχέση με τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά που περιέχουν λεβονοργεστρέλη (5-7 ανά 10.000 γυναίκες), ετονοργεστρέλη (6-12 ανά 10.000 γυναίκες) ή δροσπιρενόνη (9-12 ανά 10.000 γυναίκες σε σύγκριση με τον κίνδυνο εκδήλωσης σε 2 στις 10.000 γυναίκες που δεν χρησιμοποιούν συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά). Ωστόσο, η CHMP επισήμανε ότι δεν παρατηρήθηκαν περιστατικά ΦΘΕ στις μελέτες φάσης III, ενώ τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ δεν εγείρουν καμία νέα ανησυχία όσον αφορά την ασφάλεια.

- Η CHMP επισήμανε επίσης ότι η αρχική ένδειξη για την ακμή ήταν πολύ γενική και θα έθετε τις γυναίκες σε περιττή έκθεση σε μια θεραπεία με εν δυνάμει υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης ΦΘΕ, ενώ υπάρχουν διαθέσιμες εναλλακτικές και πιο ασφαλείς επιλογές για τη θεραπεία της ακμής. Ως εκ τούτου, η CHMP συμφώνησε ότι η ένδειξη θα πρέπει να περιοριστεί σε γυναίκες που επιλέγουν τη χρήση από του στόματος αντισυλληπτικού και ότι θα πρέπει να λαμβάνεται συνειδητή απόφαση κατόπιν ώριμης σκέψης όταν επιλέγεται η λήψη COC.
- Η CHMP συμφώνησε ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για την ακμή θα πρέπει να αξιολογούνται 3-6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και περιοδικά εφεξής. Αυτό το συμπέρασμα συνάχθηκε λαμβάνοντας υπόψη ότι είναι απαραίτητη η θεραπεία τουλάχιστον 3 μηνών ώστε να παρατηρηθεί τυχόν επίδραση, ενώ η πιο εμφανής επίδραση της θεραπείας στην ακμή παρατηρείται μετά από θεραπεία 6 μηνών (όπως υποστηρίζεται από τα αποτελέσματα και των δύο μελετών φάσης III), καθώς και ότι εν όψει του κινδύνου εκδήλωσης ΦΘΕ, ο ποσοτικός προσδιορισμός του οποίου εκκρεμεί, οι γυναίκες θα πρέπει να αξιολογούνται περιοδικά, ώστε να εξετάζεται η ανάγκη διακοπής της θεραπείας.
- Η CHMP έκρινε ότι τα οφέλη των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν διενογέστη/αιθινυλοιστραδιόλη συνεχίζουν να υπερτερούν των κινδύνων που ενέχει η θεραπεία δεύτερης γραμμής της ακμής μέτριας μορφής σε γυναίκες που επιλέγουν τη χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών, εφόσον αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα χρησιμοποιούνται μόνο όταν οι κατάλληλες τοπικές θεραπείες ή οι θεραπείες με από του στόματος αντιβιοτικά δεν είναι αποτελεσματικές.

Γνώμη της CHMP

Ως εκ τούτου, η CHMP κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν διενογέστη/αιθινυλοιστραδιόλη και ενδείκνυνται για τη θεραπεία της ακμής παραμένει ευνοϊκή, υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος που περιγράφηκαν παραπάνω.

Συνεπώς, η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν διενογέστη/αιθινυλοιστραδιόλη και ενδείκνυνται για τη θεραπεία της ακμής.