

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Ethinylestradiol ist ein synthetisches Östrogen, während Dienogest ein Nortestosteron-Derivat ist, das einzigartig eine Cyanomethylgruppe in Position 17a enthält. Dienogest hat antiandrogene Eigenschaften. Es hat *in vitro* eine 10-fach bis 30-fach niedrigere Affinität für Progesteron-Rezeptoren als andere synthetische Progestogene. Dienogest hat *in vivo* keine signifikanten androgenen, mineralokortikoiden oder glukokortikoiden Wirkungen. Die kontrazeptive Wirkung dieser Kombination beruht auf der Wechselwirkung verschiedener Wirkungen, von denen die Hemmung des Eisprungs und die Veränderungen des Zervixschleims als die wichtigsten erachtet werden. Man vermutet, dass kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) Akne durch verschiedene Mechanismen verbessern.

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Verfahrens war das Vereinigte Königreich der Auffassung, dass die Nutzen-Risiko-Analyse für das Anwendungsgebiet Akne nicht positiv ausfällt. Begründet wurde dies mit unzureichenden Daten zur Wirksamkeit der Kombination beim Anwendungsgebiet Akne und einem inakzeptablen Sicherheitsprofil, insbesondere in Bezug auf das Risiko venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE), und die Tatsache, dass die Zielgruppe für das oben genannte Anwendungsgebiet breit ist und Frauen unnötigerweise einer Behandlung mit begrenzter Wirksamkeit und einem erhöhten Risiko für VTE aussetzen würde, obgleich alternative und sicherere Optionen zur Behandlung von Akne verfügbar sind.

Angesichts der oben genannten Punkte und der Notwendigkeit, auf EU-Ebene Maßnahmen zu ergreifen, war das Vereinigte Königreich der Ansicht, dass es im Interesse der Union ist, die Angelegenheit an den CHMP zu übergeben, und forderte von ihm am 18. Februar 2016 ein Gutachten gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG darüber, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel für das oben genannte Anwendungsgebiet in Bezug auf das folgende Anwendungsgebiet aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten:

„Zur Behandlung von mittelschwerer Akne bei Frauen ohne Gegenanzeigen für orale Kontrazeptiva, bei denen eine topische Behandlung nicht wirksam war.“

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Daten zugunsten der Wirksamkeit von Dienogest/Ethinylestradiol gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass die Beweislage zur Unterstützung der Anwendung dieser Kombination im Anwendungsgebiet Akne insgesamt ausreichend ist. Die klinischen Studien der Phase III zeigten, dass in den Studien vor allem mittelschwere Akne vulgaris vorherrschte. Dies steht in Einklang mit den aktuellen Behandlungsrichtlinien, in denen aufgeführt ist, dass kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) nicht bei leichter Akne indiziert sind, sondern als Behandlungsalternativen bei Frauen mit mittelschwerer bis schwerer Akne erachtet werden.

Die verfügbaren Sicherheitsdaten bestätigten, dass das Nebenwirkungsprofil von Dienogest (DNG)/Ethinylestradiol (EE) und der Vergleichspräparate in den Studien der Phase III sehr ähnlich ist. Keiner der Sicherheitsparameter lässt Bedenken aufkommen. Das Risiko venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) und arterieller thromboembolischer Ereignisse (ATE) ist von besonderer Wichtigkeit, da bisher unzureichende Daten vorliegen, um das relative Risiko thromboembolischer Ereignisse im Vergleich zu anderen kombinierten hormonellen Verhütungsmitteln, die andere Progestogene enthalten, eindeutig zu bestimmen. Allerdings stellte der CHMP fest, dass keine Fälle von VTE in den Studien der Phase III aufgetreten waren und die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Sicherheitsdaten keine neuen Sicherheitsbedenken begründen. Orale Kontrazeptiva können auch den Knochenstoffwechsel von Jugendlichen beeinträchtigen, obwohl diese Wirkung nach Beenden der Behandlung wahrscheinlich reversibel ist.

In Anbetracht der Merkmale der Erkrankung, des beobachteten Nutzens und der relativen Risiken im Vergleich zu verfügbaren Behandlungsalternativen und Empfehlungen der Richtlinien sollten zuerst

lokale Therapien oder orale Antibiotika-Behandlungen ausprobiert werden, bevor auf KOK zurückgegriffen wird. Daher wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis von DNG/EE als Zweitlinienbehandlung von Frauen mit mittelschwerer Akne als positiv erachtet. Der CHMP stellte auch fest, dass zur Vermeidung einer unnötigen Aussetzung der Frauen gegenüber einer Behandlung mit potenziell erhöhtem Risiko für VTE, obgleich alternative und sicherere Optionen zur Behandlung von Akne verfügbar sind, das Anwendungsgebiet auf Frauen, die eine Kontrazeption wünschen, begrenzt werden sollte und dass bei der Wahl dieses kombinierten oralen Kontrazeptivums eine bewusste und durchdachte Entscheidung getroffen werden muss.

Angesichts dessen, dass die deutlichste Wirkung auf Akne nach 6 Monaten der Behandlung zu sehen ist, und angesichts des noch quantitativ zu bestimmenden Risikos für VTE sollten Frauen 3-6 Monate nach Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen beurteilt werden, um die Notwendigkeit einer Fortführung der Behandlung zu überprüfen.

In Anbetracht des Vorstehenden gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Dienogest/Ethinylestradiol enthaltenden Arzneimitteln mit dem Anwendungsgebiet Akne vorbehaltlich der vorstehend beschriebenen Änderungen der Produktinformation weiterhin positiv ist.

Begründung für das Gutachten des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CHMP berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Dienogest (DNG) 2 mg und Ethinylestradiol (EE) 0,03 mg enthaltende Arzneimittel zur Behandlung mittelschwerer Akne bei Frauen, bei denen eine topische Behandlung nicht wirksam war.
- Der CHMP berücksichtigte die Gesamtheit der verfügbaren klinischen Studien, der veröffentlichten Literatur und der Erfahrung nach der Markteinführung, einschließlich der Antworten der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Wirksamkeit von DNG/EE bei der Behandlung von Akne und zur Sicherheit dieser Arzneimittel, insbesondere zum Risiko venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) und arterieller thromboembolischer Ereignisse (ATE) .
- Der CHMP war der Auffassung, dass die Wirksamkeit von Dienogest 2 mg und Ethinylestradiol 0,03 mg enthaltenden Arzneimitteln zur Behandlung mittelschwerer Akne bei Frauen, bei denen eine topische Behandlung oder orale Antibiotika nicht wirksam waren, durch Daten aus einer klinischen Prüfung der Phase III gut unterstützt wird und durch eine Cochrane-Überprüfung kombinierter oraler Kontrazeptiva zur Behandlung von Akne weiter unterstützt wird.
- Der CHMP stellte fest, dass das Risiko für VTE bei kombinierten hormonellen Verhütungpräparaten, die Dienogest enthalten, noch nicht vollständig verstanden ist. Es ist nicht bekannt, ob das Risiko für VTE im Zusammenhang mit DNG/EE besser oder schlechter als das von kombinierten oralen Kontrazeptiva ist, die Levonorgestrel (5-7 von 10 000 Frauen), Etonorgestrel (6-12 von 10 000 Frauen) oder Drospirenon (9-12 von 10 000 Frauen) enthalten (zum Vergleich: 2 von 10 000 Frauen, die keine kombinierten hormonellen Verhütungpräparate anwenden). Allerdings stellte der CHMP fest, dass keine Fälle von VTE in den Studien der Phase III aufgetreten waren und die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Sicherheitsdaten keine neuen Sicherheitsbedenken begründen.
- Der CHMP stellte auch fest, dass das ursprüngliche Anwendungsgebiet Akne zu weitreichend ist und Frauen unnötigerweise einer Behandlung mit einem potenziell erhöhten Risiko für VTE aussetzen würde, obgleich alternative und sichere Optionen zur Behandlung von Akne

verfügbar sind. Der CHMP kam daher überein, dass das Anwendungsgebiet auf Frauen, die eine orale Kontrazeption wünschen, begrenzt werden sollte und dass bei der Wahl dieses kombinierten oralen Kontrazeptivums eine bewusste und durchdachte Entscheidung getroffen werden muss.

- Der CHMP vereinbarte, dass Patientinnen, bei denen Akne behandelt wird, 3-6 Monate nach Beginn der Behandlung und danach regelmäßig beurteilt werden sollten. Man kam zu diesem Schluss unter Berücksichtigung dessen, dass die Behandlung mindestens 3 Monate benötigt, um eine Wirkung zu zeigen, wobei die deutlichste Wirkung auf Akne nach 6 Monaten der Behandlung zu sehen ist (was durch die Ergebnisse beider Studien der Phase III unterstützt wird), und dass Frauen angesichts des noch quantitativ zu bestimmenden Risikos für VTE in regelmäßigen Abständen beurteilt werden sollten, um die Notwendigkeit einer Fortführung der Behandlung zu überprüfen.
- Der CHMP ist der Meinung, dass der Nutzen von Dienogest/Ethinylestradiol enthaltenden Arzneimitteln bei der Zweitlinienbehandlung von mittelschwerer Akne bei Frauen, die eine orale Kontrazeption wünschen, weiterhin gegenüber den Risiken überwiegt, sofern die Arzneimittel nur nach Versagen entsprechender topischer Therapien und oraler Antibiotika-Behandlungen angewendet werden.

Gutachten des CHMP

Im Ergebnis erachtet der CHMP das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Dienogest/Ethinylestradiol enthaltenden Arzneimitteln mit dem Anwendungsgebiet Akne vorbehaltlich der oben genannten Änderungen der Produktinformation weiterhin als positiv.

Daher empfiehlt der CHMP die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Dienogest/Ethinylestradiol enthaltenden Arzneimitteln mit dem Anwendungsgebiet Akne.