

## **II. melléklet**

### **Tudományos következtetések**

## Tudományos következtetések

Az etinil-ösztadiol egy szintetikus ösztrogén, a dienogeszt pedig egy nortesztozteron származék, amely egyedülálló módon a 17 $\alpha$  pozícióban egy cianometil csoportot tartalmaz. A dienogeszt antiandrogén tulajdonságokat és az egyéb szintetikus progesztogénekhez képest a progeszteron receptorok iránt *in vitro* 10-30-szor kisebb affinitást mutat. A dienogeszt *in vivo* nem fejt ki jelentős androgén, mineralokortikoid, illetve glükokortikoid hatásokat. A fenti kombináció fogamzásgátló hatása különböző hatások kölcsönhatásán alapul, amelyek közül a legfontosabbnak az ovuláció gátlását és a cervikális váladék megváltozását tartják. Úgy hiszik, hogy a kombinált orális fogamzásgátlók több mechanizmus révén mérséklék az aknét.

A betervezés kezdeményezése idején az Egyesült Királyság úgy vélte, hogy az akne javallatát illetően az előny-kockázat elemzés nem volt kedvező a kombináció hatásosságára vonatkozó, elégtelen adatok, az elfogadhatatlan biztonságossági profil – különösen a vénás tromboembóliás események (VTE) kockázatával kapcsolatban –, valamint azon tény alapján, hogy a fent említett javallatban érintett célcsoport széles körű, és szükségtelenül tenné ki a nőket egy korlátozott hatékonyságú kezelésnek és a VTE potenciálisan magasabb kockázatának, amikor az akne kezelésére alternatív és biztonságosabb lehetőségek is rendelkezésre állnak.

A fentiek, valamint egy uniós szintű intézkedés szükségességének tükrében az Egyesült Királyság úgy ítélte meg, hogy az Unió érdekében áll, hogy az ügyet a CHMP elé terjesszék, és 2016. február 18-án felkérte azt, hogy fogalmazza meg véleményét a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint, hogy a fent említett javallatban ezen készítmények forgalomba hozatali engedélyeit fenntartsák, módosítsák, felfüggesztik vagy visszavonják-e az alábbi javallattal kapcsolatban:

„Közepes súlyosságú akne kezelése olyan nőknél, akiknél nem áll fenn az orális fogamzásgátlók ellenjavallata, és akiknél a helyi kezelés hatástalan volt.”

### A tudományos értékelés átfogó összegzése

A dienogeszt/etinil-ösztadiol hatékonyságát alátámasztó, meglévő adatokat figyelembe véve a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy összességében elégséges bizonyítékok vannak a fenti kombináció alkalmazására az akne javallatában. A fázis III klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy leginkább közepes súlyosságú akne vulgárisz dominált a vizsgálatokban. Ez összhangban áll a jelenlegi kezelési irányelvekkel, amelyekben az szerepel, hogy a kombinált orális fogamzásgátlók nem javallottak enyhe akne esetében, azonban alternatív kezelési lehetőségnek tekintik azokat közepesen súlyos vagy súlyos aknéban szenvedő nőknél.

A rendelkezésre álló biztonságossági adatok megerősítették, hogy a dienogeszt/etinil-ösztadiol és a komparátor készítmények mellékhatás profilja a fázis III vizsgálatokban nagyon hasonló, egyik biztonságossági paraméter sem keltett aggodalmat. A vénás tromboembóliás események (VTE) és artériás tromboembóliás események (ATE) kockázata különösen fontos, mivel jelenleg nem állnak rendelkezésre elégséges adatok, hogy egyértelműen meghatározzák a tromboembóliás események relatív kockázatát a másfajta progesztogént tartalmazó, egyéb kombinált hormonális fogamzásgátlókhoz képest. Azonban a CHMP megállapította, hogy a fázis III vizsgálatokban nem fordult elő VTE, és a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott biztonságossági adatok nem vetnek fel új biztonságossági aggályt. Az orális fogamzásgátlók serdülőknél hatással lehetnek a csont-anyagcserére is, bár ez a hatás valószínűleg reverzibilis a kezelés felfüggesztését követően.

Figyelembe véve a betegség természetét, a megfigyelt előnyös hatásokat és a relatív kockázatokat a rendelkezésre álló terápiás alternatívákhoz és az irányelvek ajánlásaihoz képest, a helyi kezeléseket vagy az orális antibiotikum kezelést kell előbb kipróbálni, mielőtt a kombinált orális fogamzásgátlókhoz fordulnának. Ezért a dienogeszt/etinil-ösztadiol előny-kockázat profilja kedvező a közepesen súlyos aknéban szenvedő nők második vonalbeli kezeléseként. A CHMP továbbá megjegyezte, hogy annak

elkerülése érdekében, hogy a nőket szükségtelenül egy potenciálisan magasabb VTE kockázattal járó kezelésnek tegyék ki, amikor alternatív és biztonságosabb lehetőségek állnak rendelkezésre az akne kezelésére, a javallatot azokra a nőkre kell korlátozni, akik a fogamzásgátlás mellett döntenek, és hogy tudatos és jól megfontolt döntést kell hozni, amikor ezt a kombinált orális fogamzásgátlót választják.

Annak tükrében, hogy a legszembetűnőbb hatás az akne esetében 6 hónapos kezelés után látható, illetve, hogy a VTE kockázata még meghatározásra vár, a nőket a kezelés megkezdése után 3-6 hónappal, majd azután rendszeres időközönként ellenőrizni kell, hogy felülvizsgálják a kezelés folytatásának szükségét.

A fentiek alapján a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az akne kezelésére javallott, dienogeszt/etinil-ösztadiol tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok fentiekben leírt módosítása mellett.

### **A CHMP véleményének indoklása**

Mivel:

- A CHMP megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított eljárást a 2 mg dienogeszt (DNG) és 0,03 mg etinil-ösztadiol (EE) tartalmú gyógyszerekre vonatkozóan, amelyek a közepesen súlyos akne kezelésére javallottak olyan nőknél, akiknél a helyi kezelés hatástalan volt.
- A CHMP áttekintette a rendelkezésre álló klinikai vizsgálatok, a publikált szakirodalom és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok összességét, beleértve a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által adott válaszokat, az akne kezelésében a dienogeszt/etinil-ösztadiol hatásosságával, valamint ezen gyógyszerek biztonságosságával kapcsolatosan, különösen a vénás tromboembóliás események (VTE) és az artériás tromboembóliás események (ATE) kockázatát illetően.
- A CHMP úgy vélte, hogy a 2 mg dienogeszt és 0,03 mg etinil-ösztadiol tartalmú gyógyszerek hatásosságát a közepesen súlyos akne kezelésében olyan nőknél, akiknél a helyi kezelés vagy az orális antibiotikum hatástalan volt, jól alátámasztják a fázis III klinikai vizsgálati adatok, és megerősíti az akne kezelésére használt kombinált orális fogamzásgátló tablettákról készült Cochrane-tanulmány is.
- A CHMP megállapította, hogy a dienogeszt tartalmú kombinált hormonális fogamzásgátlók alkalmazásával kapcsolatosan a VTE kockázatát még nem határozták meg teljes mértékben. Nem ismert, hogy a DNG/EE kapcsán a VTE kockázata kisebb vagy nagyobb-e, mint a levonorgesztrel (5-7/10 000 nő), etonorgesztrel (6-12/10 000 nő), illetve drospirenon (9-12/10 000 nő) tartalmú orális fogamzásgátlók kapcsán (összehasonlításképpen: 2/10 000 azoknál a nőknél, akik nem szednek kombinált hormonális fogamzásgátlót). Azonban a CHMP megállapította, hogy a fázis III vizsgálatokban nem fordult elő VTE, és a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott biztonságossági adatok nem vetnek fel új biztonságossági aggályt.
- A CHMP azt is megjegyezte, hogy az eredeti akne javallat túlságosan széles volt, és szükségtelenül tenné ki a nőket egy potenciálisan magasabb VTE kockázattal járó kezelésnek, amikor alternatív és biztonságosabb lehetőségek állnak rendelkezésre az akne kezelésére. A CHMP ezért megállapodott abban, hogy az indikációt olyan nőkre kell korlátozni, akik az orális fogamzásgátló használatát választják, és hogy tudatos és jól megfontolt döntést kell hozni, amikor ezt a kombinált orális fogamzásgátlót választják.

- A CHMP egyetértett abban, hogy az akne miatt kezelt betegeket a kezelés megkezdése után 3-6 hónappal, majd azt követően rendszeres időközönként ellenőrizni kell. Ezt a következtetést annak figyelembe vételével vonták le, hogy legalább 3 hónapos kezelésre van szükség a látható hatásához, az aknéra kifejtett legszembetűnőbb hatás pedig 6 hónapos kezelés után jelentkezik (ezt mindkét fázis III vizsgálat eredményei alátámasztják), és hogy a VTE még meghatározásra váró kockázatának tükrében rendszeresen ellenőrizni kell a nőket, hogy felülvizsgálják a kezelés folytatásának szükségét.
- A CHMP azon a véleményen van, hogy a dienogeszt/etinil-ösztadiol tartalmú gyógyszerek előnyei továbbra is meghaladják a kockázatokat a közepes súlyosságú akne második vonalbeli kezelésében olyan nőknél, akik orális fogamzásgátló használatát választják, feltéve, hogy a gyógyszert csak akkor alkalmazzák, ha a megfelelő helyi kezelések vagy az orális antibiotikum terápia sikertelen volt.

### **CHMP vélemény**

A CHMP ennek következtében úgy véli, hogy az akne esetén javallott, dienogeszt/etinil-ösztadiol tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratoknak a fentiekben leírtak szerinti módosítása mellett.

A CHMP ezért az akne esetén javallott, dienogeszt/etinil-ösztadiol tartalmú gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasol.