

## **Aneks II**

### **Wnioski naukowe**

## Wnioski naukowe

Etinyloestradiol jest to syntetyczny estrogen, natomiast dienogest jest pochodną nortestosteronu, która wyjątkowo zawiera grupę cyjanometylową w pozycji 17a. Dienogest ma właściwości antyandrogenne i w warunkach *in vitro* cechuje się 10 do 30-krotnie niższym powinowactwem do receptora progesteronowego w porównaniu z innymi syntetycznymi progestagenami. W warunkach *in vivo* dienogest nie wykazuje istotnego działania androgennego, mineralokortykoidowego ani glikokortykoidowego. Antykoncepcyjne działanie tego połączenia związków opiera się na interakcji różnych efektów, z których najważniejszymi są: zahamowanie owulacji oraz zmiany wydzieliny szyjki macicy. Uważa się, że korzystny wpływ złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych na trądzik wynika z kilku mechanizmów.

W momencie wszczęcia procedury arbitrażowej Wielka Brytania uznała, że wyniki analizy stosunku korzyści do ryzyka w przypadku tego wskazania leczniczego nie są pozytywne ze względu na niewystarczające dane dotyczące skuteczności takiego połączenia związków we wskazaniu do stosowania w trądziku, nieakceptowalny profil bezpieczeństwa (zwłaszcza w odniesieniu do ryzyka występowania żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych [VTE]) oraz fakt, że populacja docelowa, której dotyczy to wskazanie, jest rozległa i kobiety mogłyby zostać niepotrzebnie narażone na leczenie o ograniczonej skuteczności, a także na potencjalnie wyższe ryzyko wystąpienia żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych, gdy dostępne są inne, bezpieczniejsze metody leczenia trądziku.

W związku z powyższym oraz ze względu na konieczność podjęcia działań na poziomie Unii Europejskiej Wielka Brytania uznała, że w interesie Unii leży skierowanie tej sprawy do CHMP i 18 lutego 2016 r. zażądała wydania przez Komitet opinii, zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, czy należy utrzymać, zmienić, zawiesić lub odwołać pozwolenie na dopuszczenie do obrotu tych produktów w odniesieniu do poniższego wskazania:

„Leczenie trądziku o umiarkowanym nasileniu u kobiet bez przeciwwskazań do stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych, u których leczenie miejscowe okazało się nieskuteczne”.

### Ogólne podsumowanie oceny naukowej

Biorąc pod uwagę istniejące dane potwierdzające skuteczność połączenia dienogestu z etinyloestradiolem CHMP stwierdził, że dowody przemawiające za stosowaniem tego połączenia w trądziku są ogólnie wystarczające. W badaniach fazy III wykazano, że wśród ich uczestników dominowały osoby z umiarkowanie nasilonym trądzikiem pospolitym. Jest to zgodne z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia, według których złożone doustne środki antykoncepcyjne nie są wskazane do stosowania w łagodnym trądziku, ale uważane są za alternatywny wybór u kobiet z trądzikiem o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim.

Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa potwierdziły, że profil zdarzeń niepożądanych produktów złożonych zawierających DNG/EE i produktów porównawczych w badaniach fazy III jest bardzo podobny, przy czym żaden z parametrów oceny bezpieczeństwa nie wzbudził obaw. Szczególne znaczenie ma ryzyko wystąpienia żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych i tętniczych incydentów zakrzepowo-zatorowych, ponieważ dane umożliwiające ustalenie w sposób bezsporny względnego ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi inne progestageny są dotychczas niewystarczające. CHMP zauważył jednak, że w badaniach fazy III nie odnotowano żadnego przypadku żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych, a dane dotyczące bezpieczeństwa przedłożone przez podmiot odpowiedzialny nie wzbudzają żadnych nowych obaw w kwestii bezpieczeństwa. Doustne środki antykoncepcyjne mogą również wpływać niekorzystnie na metabolizm tkanki kostnej u młodzieży, chociaż działanie to jest prawdopodobnie odwracalne po przerwaniu leczenia.

Biorąc pod uwagę charakter zaburzenia, odnotowane korzyści oraz względne zagrożenia w porównaniu z dostępnymi opcjami leczenia i zaleceniami uwzględnionymi w wytycznych, przed podjęciem ostatecznej decyzji o podaniu złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych należy spróbować zastosować leki miejscowe lub doustne antybiotyki. Z tego względu stosunek korzyści do ryzyka w przypadku stosowania połączenia DNG/EE w leczeniu drugiej linii u kobiet z umiarkowanie nasilonym trądzikiem uważa się za pozytywny. CHMP zauważył także, że w celu uniknięcia niepotrzebnego narażenia kobiet na leczenie potencjalnie związane z wyższym ryzykiem wystąpienia żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych, gdy dostępne są inne, bezpieczniejsze metody leczenia trądziku, wskazania lecznicze należy ograniczyć do kobiet, które chcą stosować antykoncepcję i że wybierając ten złożony doustny środek antykoncepcyjny należy podjąć świadomą i rozważną decyzję.

Ze względu na to, że wpływ na trądzik jest najbardziej widoczny po 6 miesiącach leczenia i że ryzyko występowania żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych wciąż wymaga oszacowania, należy ocenić stan zdrowia kobiet 3-6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a następnie okresowo przeprowadzać ocenę w celu rozważenia potrzeby dalszej terapii.

W związku z powyższym CHMP stwierdził, że w przypadku produktów leczniczych zawierających dienogest/etynyloestradiol stosunek korzyści do ryzyka pozostaje pozytywny z zastrzeżeniem wprowadzenia poprawek do informacji o produkcie, które opisano powyżej.

#### **Podstawy wydania opinii przez CHMP**

Mając na uwadze, co następuje:

- CHMP rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą leków zawierających dienogest (DNG) w dawce 2 mg i etynyloestradiol (EE) w dawce 0,03 mg przeznaczonych do stosowania w trądziku o umiarkowanym nasileniu u kobiet, u których leczenie miejscowe było nieskuteczne.
- CHMP rozważył całość dostępnych badań klinicznych, opublikowane artykuły oraz doświadczenia z okresu po wprowadzeniu produktów do obrotu włącznie z odpowiedziami podmiotów odpowiedzialnych na pytania dotyczące skuteczności połączenia DNG/EE w leczeniu trądziku oraz bezpieczeństwa stosowania tych leków, a zwłaszcza ryzyka występowania żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych i tętniczych incydentów zakrzepowo-zatorowych.
- CHMP uznał, że skuteczność leków zawierających dienogest w dawce 2 mg i etynyloestradiol w dawce 0,03 mg w leczeniu trądziku o umiarkowanym nasileniu u kobiet, u których leczenie miejscowe lub antybiotyki doustne okazały się nieskuteczne, jest dobrze potwierdzona przez dane z badań klinicznych fazy III, a dodatkowo przez dane z przeglądu systematycznego bazy Cochrane dotyczące złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych przeznaczonych do stosowania w leczeniu trądziku.
- CHMP zauważył, że ryzyko wystąpienia żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych związane ze stosowaniem złożonych środków antykoncepcyjnych zawierających dienogest jeszcze nie zostało w pełni opisane. Nie wiadomo, czy ryzyko wystąpienia żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych związane ze stosowaniem DNG/EE jest mniejsze, czy większe niż ryzyko związane ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel (5-7 na 10 000 kobiet), etonorgestrel (6-12 na 10 000 kobiet) lub drospirenon (9-12 na 10 000 kobiet w porównaniu z ryzykiem wynoszącym 2 na 10 000 kobiet niestosujących złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych). CHMP zauważył jednak, że w badaniach fazy III nie odnotowano żadnego przypadku żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych, a dane dotyczące bezpieczeństwa przedłożone przez podmiot odpowiedzialny nie wzbudzają żadnych nowych obaw w kwestii bezpieczeństwa.

- CHMP zauważył także, że pierwotne wskazanie do stosowania w leczeniu trądziku obejmowało zbyt rozległą populację i mogłoby niepotrzebnie narazić kobiety na leczenie potencjalnie związane z wyższym ryzykiem wystąpienia żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych, gdy dostępne są inne, bezpieczniejsze metody leczenia trądziku. W związku z tym CHMP przyznał, że wskazania lecznicze należy ograniczyć do kobiet, które chcą stosować antykoncepcję i że, wybierając ten złożony doustny środek antykoncepcyjny, należy podjąć świadomą i rozważną decyzję.
- CHMP przyznał, że pacjentki leczone z powodu trądziku należy ocenić 3-6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a następnie przeprowadzać ocenę okresowo. Komitet doszedł do takiego wniosku, biorąc pod uwagę fakt, że w celu uzyskania widocznych efektów leczenie należy kontynuować co najmniej przez 3 miesiące, wpływ na trądzik jest najbardziej widoczny po 6 miesiącach leczenia (co potwierdzają wyniki obydwu badań fazy III), a ze względu na to, że ryzyko występowania żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych wciąż wymaga oszacowania, należy okresowo oceniać stan zdrowia kobiet w celu rozważenia potrzeby dalszej terapii.
- CHMP uznał, że korzyści związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających dienogest/etynyloestradiol w leczeniu drugiej linii u kobiet z trądzikiem o umiarkowanym nasileniu, które chcą stosować doustne środki antykoncepcyjne, wciąż przeważają nad ryzykiem pod warunkiem, że te produkty lecznicze stosowane są wyłącznie po stwierdzeniu niepowodzenia leczenia odpowiednimi środkami miejscowymi lub doustnymi antybiotykami.

#### **Opinia CHMP**

W rezultacie CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających dienogest/etynyloestradiol wskazanych do stosowania w trądziku pozostaje pozytywny z zastrzeżeniem wprowadzenia poprawek do informacji o produkcie, które opisano powyżej.

W związku z powyższym CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów zawierających dienogest/etynyloestradiol wskazanych do stosowania w trądziku.