

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Etinyyliestradioli on synteettinen estrogeeni ja dienogesti on nortestosteronin johdannainen, jossa on syanometyyliiryhmä 17 α -asemassa. Dienogestilla on havaittu antiandrogeenisia ominaisuuksia, ja sen herkkyys progesteronireseptoreille *in vitro* on 10–30 kertaa pienempi kuin muilla synteettisillä progestogeeneillä. Dienogestilla ei ole *in vivo* merkittäviä androgeenisia, mineralokortikoidisia tai glukokortikoidisia vaikutuksia. Tämän yhdistelmän hedelmöitystä ehkäisevä vaikutus perustuu eri vaikutusten vuorovaikutukseen. Niistä tärkeimpinä pidetään ovulaation estymistä ja muutoksia kohdunkaulan eritteissä. Yhdistelmäehkäisytablettien oletetaan parantavan aknea useilla eri mekanismeilla.

Lausuntopyynnön esittämisen aikoihin Yhdistynyt kuningaskunta katsoi, että valmisteen käyttämistä aknen hoidossa koskeva riski-hyötyanalyysi ei ollut edullinen, koska yhdistelmän tehosta tässä käyttöaiheessa ei ole riittävästi tietoja ja koska turvallisuusprofiilia ei voida hyväksyä erityisesti laskimotromboemboliariskin vuoksi ja siksi, että mainitun käyttöaiheen kattama kohderyhmä on suuri ja naiset altistettaisiin tarpeettomasti hoidolle, jonka teho on rajallinen, ja mahdollisesti suuremmalle laskimotromboemboliariskille, vaikka saatavilla on vaihtoehtoisia ja turvallisempia aknen hoitomuotoja.

Edellä mainitun perusteella ja siksi, että EU:n tasolla on tarpeen ryhtyä toimiin, Yhdistynyt kuningaskunta katsoi, että olisi unionin edun mukaista siirtää asia lääkevalmistekomitean käsiteltäväksi. Lääkevalmistekomitealta pyydettiin 18. helmikuuta 2016 direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan nojalla lausunto siitä, tulisiko kyseessä olevien tuotteiden myyntiluvat säilyttää ennallaan, muuttaa tai peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan seuraavan käyttöaiheen osalta:

"Keskivaikean aknen hoito naisilla, joilla ei ole vasta-aiheita ehkäisytableteille ja joilla paikallinen hoito ei ole tehonnut".

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista

Dienogestin/etinyyliestradiolin tehoa koskevia tietoja tarkastellessaan lääkevalmistekomitea totesi, että käytettävissä on riittävästi tietoja, jotka tukevat yhdistelmän käyttöä aknen hoidossa. Vaiheen III kliiniset tutkimukset osoittivat, että vallitsevana oli lähinnä keskivaikea tavallinen akne. Tämä on voimassa olevien hoitosuosistusten mukaista. Niiden mukaan lievä akne ei ole yhdistelmäehkäisytablettien käyttöaihe, vaan yhdistelmäehkäisytabletit ovat hoitovaihtoehto keskivaikeasta tai vaikeasta aknesta kärsiville naisille.

Käytettävissä olevat turvallisuustiedot vahvistivat oletuksen, että dienogestin/etinyyliestradiolin ja vertailuvalmisteiden haittavaikutusprofiilit olivat vaiheen III tutkimuksissa hyvin samanlaiset ja kaikki turvallisuustekijät olivat kunnossa. Laskimotromboembolian ja valtimotromboembolian riski on erityisen tärkeä, koska vielä ei ole riittävästi tietoa, jolla pystyttäisiin määrittämään selvästi tromboemboliariski muihin progestogeenia sisältäviin hormonaalisiin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin verrattuna. Lääkevalmistekomitea huomautti kuitenkin, että vaiheen III tutkimuksissa ei ollut yhtään laskimotromboemboliatapausta ja että myyntiluvan haltijoiden toimittamat turvallisuustiedot eivät antaneet syytä huoleen. Ehkäisytabletit voivat vaikuttaa nuorilla luun aineenvaihduntaan, mutta tilanne todennäköisesti korjaantuu hoidon lopettamisen jälkeen.

Kun otetaan huomioon sairauden luonne, havaitut edut ja suhteelliset riskit verrattuna saatavilla oleviin vaihtoehtoisin hoitomuotoihin ja hoitosuosituksiin, paikallista hoitoa tai suun kautta otettavaa antibioottihoitoa tulisi kokeilla ennen kuin turvaudutaan yhdistelmäehkäisytabletteihin. Siksi dienogestin/etinyyliestradiolin riski-hyötysuhteen katsotaan olevan suotuisa keskivaikeasta aknesta kärsivien naisten toisen linjan hoidon kannalta. Lääkevalmistekomitea huomautti myös, että jotta naisia ei altistettaisi tarpeettomasti laskimotromboembolian riskiä mahdollisesti suurentavalle hoidolle, kun saatavilla on vaihtoehtoisia ja turvallisempia aknehoitoja, käyttöaihe tulisi rajata koskemaan

ainoastaan raskaudenehkäisyn haluavia naisia ja että tämän yhdistelmäehkäisytabletin valitsemisen tulisi perustua tietoiseen ja harkittuun päätökseen.

Koska hoidon huomattavin vaikutus on nähtävissä kuuden kuukauden hoidon jälkeen ja laskimotromboemboliariskiä ei tunneta, naisia tulisi arvioida 3–6 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Tarvetta jatkaa hoitoa tulisi arvioida tämän jälkeen säännöllisin väliajoin.

Edellä esitetyn perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että aknen hoitoon tarkoitettujen dienogestia/etinyyliestradiolia sisältävien valmisteiden riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään edellä kuvatun mukaiset muutokset.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Lääkevalmistekomitea

- tarkasteli direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn soveltamista dienogestia (2 mg) ja etinyyliestradiolia (0,03 mg) sisältävien lääkkeiden käyttämiseen keskivaikeasta aknesta kärsivillä naisilla, joilla paikallinen hoito ei ole tehonnut.
- tarkasteli kaikkia saatavilla olevia klinisiä tutkimuksia, julkaistua kirjallisuutta ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä kokemuksia, kuten myyntiluvan haltijoiden vastauksia dienogestin/etinyyliestradiolin tehosta aknen hoidossa ja näiden lääkkeiden turvallisuudesta erityisesti laskimotromboemboolian ja valtimotromboemboolian riskin osalta.
- katsoi, että vaiheen III klinisten tutkimusten tulokset ja aknen hoidossa käytettävien yhdistelmäehkäisytablettien Cochrane-katsaus tukevat dienogestia (2 mg) ja etinyyliestradiolia (0,03 mg) sisältävien lääkkeiden tehoa keskivaikean aknen hoidossa naisilla, joilla paikallinen hoito tai suun kautta otettava antibioottihoito ei ole tehonnut.
- huomautti, että dienogestia sisältäviin hormonaalisiin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin liittyvää laskimotromboemboliariskiä ei vielä tunneta täysin. Ei tiedetä, onko dienogestia/etinyyliestradiolia sisältävien yhdistelmäehkäisytablettien laskimotromboemboliariski pienempi vai suurempi kuin levonorgestreelia (5–7 naista 10 000:sta), etonorgestreelia (6–12 naista 10 000:sta) tai drospirenonia (9–12 naista 10 000:sta verrattuna kahteen naiseen 10 000 naisesta, jotka eivät käytä hormonaalista yhdistelmäehkäisyä) sisältävillä yhdistelmäehkäisytableteilla. Lääkevalmistekomitea huomautti kuitenkin, että vaiheen III tutkimuksissa ei ollut yhtään laskimotromboemboliatapausta ja että myyntiluvan haltijoiden toimittamat turvallisuustiedot eivät antaneet syytä huoleen.
- huomautti, että aknen alkuperäinen määrittely käyttöaiheeksi oli liian laaja, minkä vuoksi naiset altistettaisiin turhaan laskimotromboemboolian riskiä mahdollisesti suurentavalle hoidolle, vaikka saatavilla on vaihtoehtoisia ja turvallisempia aknehoitoja. Siksi komitea katsoi, että käyttöaihe tulisi rajata koskemaan ainoastaan naisia, jotka valitsevat ehkäisytabletit, ja että tämän yhdistelmäehkäisytabletin valitsemisen tulisi perustua tietoiseen ja harkittuun päätökseen.
- katsoi, että aknehoitoa saavia potilaita tulisi arvioida 3–6 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta ja sen jälkeen säännöllisin väliajoin. Tähän päätelmään päädyttiin, koska tehon havaitsemiseksi hoitoa olisi jatkettava vähintään kolmen kuukauden ajan ja koska hoidon huomattavin vaikutus on nähtävissä kuuden kuukauden hoidon jälkeen (tätä tukevat vaiheen III tutkimusten tulokset). Määrittämättömän laskimotromboemboliariskin vuoksi tarvetta jatkaa hoitoa tulisi arvioida tämän jälkeen säännöllisin väliajoin.
- katsoo, että dienogestia/etinyyliestradiolia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty on edelleen niiden riskejä suurempi keskivaikean aknen toisen linjan hoidossa naisilla, jotka haluavat

käyttää ehkäisytabletteja, edellyttäen että lääkevalmistetta käytetään vasta sen jälkeen, kun soveltuva paikallinen hoito ja suun kautta otettava antibioottihoito eivät ole tehonneet.

Lääkevalmistekomitean lausunto

Lääkevalmistekomitea katsoi, että aknen hoidossa käytettävien dienogestia/etinyyliestradiolia sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa, edellyttäen, että tuotetietoihin tehdään edellä kuvatut muutokset.

Näin ollen lääkevalmistekomitea suosittelee, että aknen hoidossa käytettävien dienogestia/etinyyliestradiolia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvan ehtoja muutetaan.